FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
ANNÉE 1964 - N° 110

LE DIABÈTE INSIPIDE NEPHROGÉNIQUE OCCULTE DU NOURRISSON

THÈSE

présentée
à la FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE
de LYON
et soutenue publiquement le 24 Juin 1964
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

Philippe DE BRABANT
né le 29 Janvier 1930
à LYON (Rhône)

LYON
Imprimerie R. GAUTHIER
35, Rue Viala

1964

LE DIABÈTE INSIPIDE NEPHROGÉNIQUE OCCULTE DU NOURRISSON

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
ANNÉE 1964 - N° 110

LE DIABÈTE INSIPIDE NEPHROGÉNIQUE OCCULTE DU NOURRISSON

THÈSE

présentée
à la FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE
de LYON
et soutenue publiquement le 24 Juin 1964
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

Philippe DE BRABANT
né le 29 Janvier 1930
à LYON (Rhône)

LYON
Imprimerie R. GAUTHIER
35, Rue Viala

1964

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens Honoraires : M. J. LEPINE Membre de l'Institut - M. H. HERMANN Correspondant de l'Institut
Doyen ..... M. J.-F. CIER

Assesseurs..... MM. M. LEVRAT, L. REVOL

Professeurs Honoraires : MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT
MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET

PROFESSEURS

Physiologie A.....	MM. CIER J.-F.
Clinique urologique	CIBERT.
Physique biologique, ...	PONTHUS (dét. à Beyrouth).
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale.....	DECHAUME.
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire	ROCHET.
Clinique des maladies infectieuses	JEUNE
Chimie organique et toxicologie.	CHAMBON.
Clinique chirurgicale B	WERTHEIMER.
Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale	GONIN
Clinique médicale B	PAUPERT-RAVAULT
Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires	FROMENT.
Clinique médicale C	CROIZAT.
Chimie biologique et médicale..	ENSELME.
Clinique chirurgicale A	MALLET-GUY.
Clinique de chirurgie orthopédique et chirurgie infantile ..	GUILLEMINET.
Pharmacie galénique et matière médicale	REVOL.
Clinique gynécologique	POLLOSSON.
Clinique obstétricale.....	PIGEAUD.
Médecine du travail	BOURRET.
Clinique médicale A	LEVRAT C.
Hygiène et action sanitaire et sociale	SOHIER.
Physiologie et Pathologie Obstétricales... .	BANSSILLON
Physiologie	CHATONNET.
Botanique et cryptogamie	NETIEN.
Clinique médicale infantile et hygiène du 1er âge	MM. BERNHEIM.
Biologie médicale et pharmacodynamie	JOURDAN.
Clinique chirurgicale C	BERTRAND.
Chimie analytique pharmaceutique	BADINAND.
Pharmaciechimique et pharmacologie	DREVON.
Médecine légale et déontologie..	ROCHE.
Parasitologie et pathologie exotique	COUDERT.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio phonologie	MOUNIER-KUHN.
Clinique ophtalmologique	PAUFIQUE.
Clinique dermatologique et syphiligraphique et allergologique	THIERS.
Clinique de pneumo-phtisiologie	BRUN.
Clinique traumatologique des membres	CREYSSEL J.
Cancérologie	DARGENT.
Anatomie pathologique	GUICHARD.
Pathologie générale et expérimentale	GIRARD P.
Anatomie	LATARJET.
Pathologie chirurgicale	PEYCELON.
Thérapeutique	GIRARD M.
Pathologie médicale	VACHON.
Physio-pathologie des voies respiratoires	GALY.
Histologie et embryologie	
Radiologie	PAPILLON.
Bactériologie	MONNET Paul
Clinique des maladies endocrinologiques ...	GUINET.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine	MM. BERGER
Bactériologie	BERTOYE
Chirurgie générale	MANSUY
Chimie générale et pharmaceutique	COLLET
Thérapeutique chirurgicale	GOINARD
Pédiatrie et Puériculture	MM. SARROUY
Hygiene et Climatologie.....	LACROIX
Propédeutique chirurgicale.....	LIARAS
Neuro-chirurgie	LECUIRE
Médecine générale	REVOL

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Parasitologie	MM. ROMAN.
Pharmacie chimique et pharmacologie	CIER A.
Chimie organique et toxicologie.	MM. PERROT.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MÉDECINE

Anatomie pathologique	FEROLDI.
Chimie biologique et médicale..	CREYSSEL R.
Anatomie	DUROUX Émile
Thérapeutique	BRETTE René
Histologie et embryologie	DUMONT L.
Hygiène	THIVOLET J.
Parasitologie	GARIN J.-P.
Physique	MORET R.
Anatomie	BOUCHET Alain
Anatomie pathologique	MM. TOMMASI Michel
Hygiène	RIFFAT Georges
Pathologie expérimentale..... ...	JOUVET Michel
Hématologie..... ..	FAVRE-GILLY Jean

PHARMACIE

Botanique et Cryptogamie	ODDOUX.
Chimie analitique.....	MALLEIN René
Chimie biologique.....	GRAS Jean
Physique	PEYRIN Jean-Olivier

AGREGES EN EXERCICE

Médecine générale .....MM.	PONT.
—	VIGNON.
—	PLAUCHU.
Médecine générale	TRAEGER.
Chirurgie générale	MARION Pierre.
Chirurgie générale	MICHAUD.
Chirurgie générale	JAUBERT de BEAUJEU.
—	SAUTOT.
—	GUILLEMIN.
Obstétrique	BURTHIAULT.
Oto-rhino-laryngologie	GIGNOUX.
Pédiatrie	FRANÇOIS.
Médecine générale	DEVIC Michel.
—	DESPIERRES Ch.
Chirurgie générale	de MOURGUES.
—	FRANCILLON.
-	SAUBIER.
Dermatologie	COLOMB.
Médecine légale	COLIN.
Médecine du Travail	TOLOT.
Neurologie et Psychiatrie	GUYOTAT.
—	SCHOTT.
Obstétrique	DUMONT Martial.
Ophtalmologie	BONAMOUR.
Urologie	DURAND Louis.
Médecine générale	GARDE Alexandre
—	PERRIN André
—	LARBRE François
—	MORNEX Roné
—	NORMAND Jean
Chirurgie générale	MARET Gilbert
—	DESCOTES Jacques
Electro-Radiologie	CHASSARD J.-L.
Neuro-chirurgie	ALLEGRE Georges
Ophtalmologie	HUGONNIER R.
Orthopédie	FAYSSE Robert
Oto-Rhino-Laryngologie	GAILLARD Jean
Pneumo-Phtisiologie.....	KALB Jean-Claude

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : **Professeur M. JEUNE**

Assesseurs : Professeurs P. MONNET, R. FRANÇOIS, F. LARBRE

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MA MERE

En témoignage de mon affection
et de ma reconnaissance.

A MON PERE

A TOUS LES MIENS

A MA FEMME

avec toute ma tendresse

A MES BEAUX-PARENTS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BERNHEIM

(In Memoriam)

Il a été le médecin qui guérit avant d'être notre Maître. Qu'il trouve ici l'expression de notre plus profonde reconnaissance.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. JEUNE

Il nous a accueilli avec bienveillance et nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.
Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse et très profonde gratitude.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MONNET

Il nous a fait l'honneur d'être membre de notre Jury. Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. FRANCOIS

Il nous inspira le sujet de cette thèse et dirigea notre travail avec une attention toujours bienveillante.
Nous sommes heureux de lui témoigner ici, en évoquant plusieurs mois passés dans son service notre respect et notre admiration.

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. LARBRE

Nous avons été particulièrement sensibles à la gentillesse avec laquelle il nous a toujours accueilli dans son service. Nous lui exprimons notre gratitude et nos remerciements.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur SANTY

Monsieur le Professeur CIBERT

Monsieur le Professeur DECHAUME

Monsieur le Professeur WERTHEIMER

Monsieur le Professeur PAUPERT-RAVAULT

Monsieur le Professeur FROMENT

Monsieur le Professeur PIGEAUD

Monsieur le Professeur THIERS

Monsieur le Professeur BRUN

Monsieur le Professeur DARGENT

Monsieur le Professeur GIRARD M.

Monsieur le Professeur TRILLAT

Monsieur le Professeur PLAUCHU

Monsieur le Professeur COLIN

Monsieur le Professeur SEDALLIAN (In Memoriam)

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MAZARE

Le semestre passé dans son service à Grenoble, fut pour nous très riche d'enseignement.
Qu'il trouve ici l'expression de notre attachement et de notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BECACHE

Le remplacement d'interne dans son service fut pour nous l'occasion d'une rencontre authentique avec la psychiatrie.
Qu'il nous permette de l'en remercier vivement.

INTRODUCTION

Le diabète insipide néphrogénique occulte du nourrisson est une maladie très rare dont l'intérêt réside dans les difficultés particulières du diagnostic qui doit être posé rapidement, souvent pour permettre la survie, toujours pour éviter les conséquences fâcheuses de l'anomalie sur le développement corporel et mental. Ce diagnostic est rendu très difficile par l'absence de deux signes majeurs : la soif et la polyurie et parfois par la présence de signes d'insuffisance rénale fonctionnelle surajoutés.

L'intérêt de cette étude réside aussi dans le traitement qui comporte deux points essentiels : le régime diététique et l'hydrochlorothiazide dont le mécanisme d'action a été bien mis en évidence ces dernières années.

Après une courte définition du diabète insipide néphrogénique classique et du diabète insipide néphrogénique occulte, nous présentons dans cet ouvrage 7 cas trouvés dans la littérature et l'observation très détaillée de la petite Annick C. hospitalisée à la clinique médicale infantile le 7 juillet 1960, observations qui nous permettent cette étude.

CHAPITRE I

LE DIABETE INSIPIDE NEPHROGENIQUE DU NOURRISSON.

DEFINITION CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

Il s'agit d'une tubulopathie congénitale caractérisée par un défaut de réponse des tubuli rénaux à des quantités pourtant normales d'hormones antidiurétiques ; l'hypothalamus et l'hypophyse sont intactes, c'est un diabète insipide pitresso-résistant.

Affection rare, c'est le plus fréquent des diabètes insipides à cet âge. (40 observations publiées).

Dans l'ensemble la clinique correspond à la description faite en 1945 par *Waring, Kajdi et Tappan* sous le nom de "défaut congénital du métabolisme de l'eau". La symptomatologie en est trompeuse, caractérisée par :

1) Apparition peu après la naissance ;
2) Fièvre erratique et inexpliquée ;
3) Constipation persistante ;
4) Vomissements au cours des premiers mois de la vie ;
5) Déshydratation chronique et à la moindre restriction de l'apport hydrique ;
6) Hypotrophie avec ralentissement de la croissance ;
7) *Polydipsie et polyurie ;*
8) Incidence familiale ;
9) Survenue chez les garçons ;

Biologiquement le syndrome est caractérisé par :

1) *Test de sensibilité à l'hormone antidiurétique électivement perturbé, les autres fonctions rénales étant normales.*

2) Hémoconcentration et hyperélectrolytémie avec hypernatrémie.

3) Résistance électrique élevée de la peau ; test à la sueur souvent perturbé.

4) Incapacité d'élaboration d'une urine de poids spécifique élevé. Urine de densité faible.

*
* *

DEFINITION DU DIABETE INSIPIDE NEPHROGENIQUE OCCULTE DU NOURRISSON, FORME CLINIQUE PARTICULIERE DU PRECEDENT, OBJET DE NOTRE TRAVAIL

En 1938, *Fanconi*, a décrit chez un nourrisson de six mois un syndrome de diabète insipide dans lequel la soif et la polyurie manquaient. Pour caractériser cette forme particulière, *Fanconi* l'a dénommée "Diabète insipide occulte."

La définition du DIABETE INSIPIDE NEPHROGENIQUE OCCULTE DU NOURRISSON est donc simple :

il s'agit d'un diabète insipide néphrogénique, tel que nous venons de le définir, mais sans *polydipsie, ni polyurie.*

GENETIQUE

La maladie, comme pour la forme classique, se transmet comme une anomalie liée au sexe. Tantôt elle est nettement récessive : les femmes conductrices sont intactes et seuls leurs fils peuvent avoir la maladie. Tantôt les conductrices sont elles-mêmes polyuriques, mais toujours moins que les hommes, parfois elles sont normales mais le pouvoir concentrateur de leur rein est limité. Un certain nombre de cas sont sporadiques ; d'autres semblent se transmettre comme une affection dominante.

CHAPITRE II

Le diabète insipide néphrogénique occulte du nourrisson est une affection très rare. En France nous connaissons deux cas. Dans la littérature étrangère, nous avons trouvé six cas et un certain nombre de cas qu'il était difficile d'étiqueter faute de précisions ou par suite d'une évolution rapidement fatale à cet âge.

Nous voulons, par ce travail, faire le bilan des cas rapportés dans la littérature. Nous avons pour ce faire écrit à de nombreux médecins pour réunir le maximum d'informations récentes possibles; c'est ainsi que nous pouvons rapporter dans cet ouvrage 8 cas de diabète insipide néphrogénique occulte présentés dans un ordre chronologique.

OBSERVATION N° 1

CAS WILLIAM et MACDONALD
1953

R.S., un premier né, mâle, âgé de 4 mois et demi fut hospitalisé à Melbourne le 1er Juillet 1951. Sa mère avait eu une dysgravidie avec vomissements et éclampsie mais pas de maladie infectieuse durant sa grossesse. L'histoire était claire. L'enfant à la naissance était en bonne santé et pesait 3,500 g. Au 10me jour, il commença à vomir présenta un appétit capricieux, une fièvre erratique inexpliquée, et une constipation opiniâtre. Cependant, il ne présentait *ni polydipsie ni polyurie* alors qu'il était déshydraté et cyanotique.

Alors qu'il était âgé de 3 mois, il fut mis au lait de vache à cause d'une croissance pondérale médiocre mais sans résultat.

Après admission à l'hôpital, la température inexpliquée, parfois à 41 °c persista et son développement était toujours médiocre, si bien qu'à l'âge de 1 an il pesait 5,570 g et mesurait 69 cm. Il était alors hypotonique et ne pouvait s'asseoir. Les vomissements étaient devenus moins fréquents mais l'anorexie et la constipation persistaient et bien qu'il n'y ait ni polydipsie ni polyurie, il restait toujours déshydraté. Sa TA était de 9/6 cm Hg.

Etude biologique:

Les urines étaient acides en toutes occasions avec une densité de 1004 à 1010. Ni albumine, ni sucre recherchés à plusieurs reprises. Les examens microscopiques étaient normaux. L'UIV était normale. Le compte d'Addis montrait de 11.000 à 19.500 leucocytes avec 60 % à 70 % de lymphocytes; hémoglobine 96 % à 158 %.

Les radiographies pulmonaires montrèrent seulement une pneumopathie, une légère décalcification du squelette tandis que le crâne, les mastoïdes et l'abdomen étaient normaux. Les hémocultures, les tests sérologiques et les réactions à la tuberculine furent négatives. L'étude du LCR et l'examen des selles se révélèrent normaux. Toutes les investigations échouèrent pour expliquer la fièvre et un traitement empirique aux antibiotiques fut essayé sans aucun succès.

L'ionogramme sanguin montrait Na: 168 mEq/l; K : 4,2 mEq/L;Ca:6 Cl 133 mEq/L; HCO^3 23,5 ; phosphate 2,4 et protéines 17. Urémie 0,70 %° et hématocrite 35 %. Ces investigations plusieurs fois répétées donnèrent les mêmes résultats et même en ajoutant un supplément d'eau à la ration quotidienne l'électrolytémie restait haute. Il apparut ainsi qu'un diabète insipide existait et des investigations pour le confirmer furent faites.

Evolution :

La quantité de lait dilué fut augmentée *mais la soif ne fut pas notée avant l'âge de 1 an et 6 mois.* Les boissons représentaient de 1800 mL à 2100 mL par jour dont 900 mL à 1200 mL était du lait. Cette quantité était répartie sur 24 h, et la nuit il était nourri par sonde gastrique. Avec ce régime, l'hydratation fut régulière, la température redevint normale, la coloration et l'aspect général s'améliorèrent avec une prise de poids progressive, mais la constipation persistait toujours.

On notait une hypotonie musculaire alors que les réflexes étaient obtenus et il lui était impossible de se tenir debout sans support.Il présentait alors un petit retard mental. A 20 mois, il pesait 6.420 g et mesurait 72 cm mais rien d'autre à l'examen physique ne paraissait anormal. La TA était aux environs de 9/6 cm/ Hg.L'urine restait chimiquement et microscopiquement normale à chaque examen. A titre d'expérience, l'alimentation nocturne par sonde fut interrompue et il fut mis à un régime de routine avec un jeûne de 8 heures la nuit. Au matin, déshydratation et cyanose furent à nouveau notées avec soif intense. La croissance était lente malgré une ration journalière d'environ 1000 calories. Aucun bilan ne fut fait, mais la courbe des acides aminés sanguins après un repas à la gélatine et la courbe de tolérance du glucose se révélèrent normales. L'azote total excrété en 24 h était de 5.15 gm (dont 0,8 % était représenté par les composés azotés) représentant environ la moitié de la ration journalière de protéines et étant plus important que la moyenne journalière de l'azote excrété chez des enfants en bonne santé, d'âge voisin. Des radiographies du squelette montrèrent un développement épiphysaire normal pour cet âge.Il existait des zones claires et des zones sombres métaphysaires compatibl es avec l'arrêt de la croissance, mais non caractéristique d'un trouble de calcification. Il n'y avait pas de signes de rachitisme évident. A l'âge de 2 ans, l'enfant fut dirigé sur un hôpital de convalescence. L'ionogramme sanguin montrait alors :

Na : 174 mEq/L : K : 4,8 mEq/L; Ca : 8,1 : HCO^3 26; Cl 133 mEq/L phosphate : 3,2 ; protéines : 18,4 : urée 1,07 %° ; pH 7,45 ; Hématocrite 37 %.

Pendant 3 mois, les progrès furent satisfaisants. Il prit du poids et en dépit de son hypotonie il était capable de ramper. La soif, l'anorexie et la constipation persistèrent mais la déshydratation et la fièvre avaient disparu . A l'âge de 27 mois à la suite d'une affection pulmonaire intercurrente , il décéda soudainement.

EN RESUME :

Peu de temps après la naissance

1°) Déficit pondéral et déshydratation fébrile avec vomissements et constipation.

2°) Les fonctions rénales avaient été trouvées normales à l'exception du trouble du métabolisme hydrique. L'examen post-mortem des reins a montré que ce trouble correspondait à une incapacité du tube rénal à répondre à l'ADH.

3°) En conséquence la déshydratation était insuffisante pour donner un collapsus mais suffisante pour modifier les clearances rénales

4°) Le catabolisme protidique était accru avec l'utilisation restreinte des protides.

5°) L'hyperosmolarité du LEC était accompagnée d'une élévation de température.

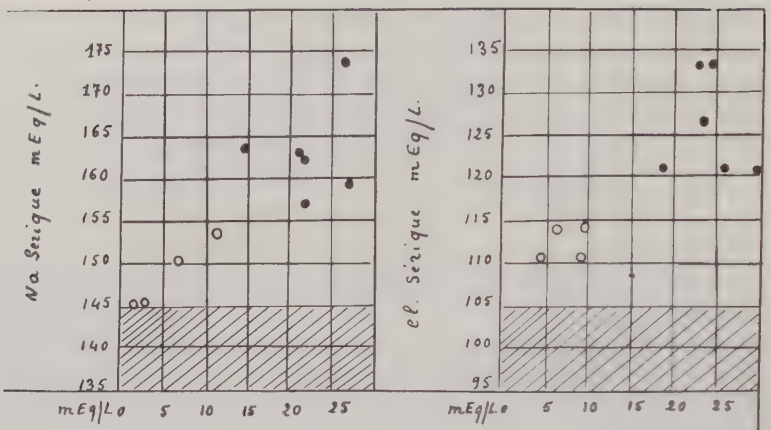
6°) L'examen post-mortem aurait mis en évidence la nécessité de rechercher l'amino-acidurie (cystine storage desease") chez les enfants atteints de diabète insipide néphrogénique.

PATIENT DE MACDONALD :

a) Lorsqu'il reçoit 900 cm3 de lait et en plus de l'eau en quantité croissante, l'hyperélectrolytémie persiste inchangée, le poids spécifique de l'urine ne s'abaisse pas en dessous de 1005.

b) Lorsque le malade reçoit pendant plusieurs jours de suite, à la place de lait, une solution de glucose à 5 % il se produit une prise de poids, la natrémie et la chlorémie se normalisent progressivement, et le poids spécifique de l'urine diminue jusqu'à atteindre des valeurs de 1001 et 1.0005, ce qui correspond à une concentration inférieure à 50 milliosmols/l.

c) Ces données permettent (fig. 1 & 2 construites par *Gautier et Prader* d'après les chiffres rapportés par *Macdonald*) de mettre en évidence une relation très nette entre le niveau de la natrémie et de la chlorémie d'une part, et d'autre part, soit le poids spécifique de l'urine, soit la concentration urinaire de Na ou de Cl.



Concentration urinaire de Na

Concentration urinaire de Cl.

Cas de Macdonald : • Lait ○ Eau + glucose

Fig.1 a) Natrémie en fonction de la Concentration urinaire de Na

b) Chlorémie en fonction de la Concentration urinaire de Cl

Ces schémas montrent l'influence d'un régime riche ou pauvre en électrolytes sur le ionogramme.

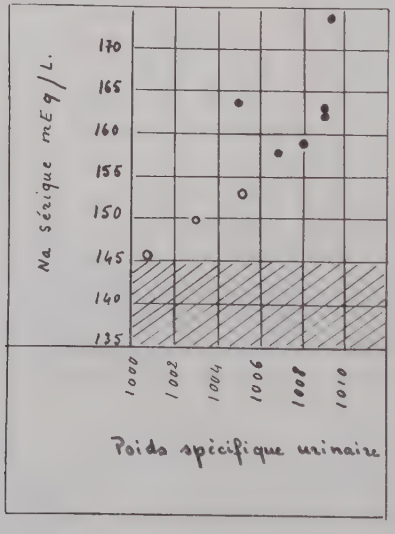


Fig 2

Cas Macdonald : Natremie en fonction du poids spécifique urinaire

• Lait
○ Eau + glucose.

RESUME DES INVESTIGATIONS

1°) Existence de déshydratation et fièvre avec hyperélectrolytémie sans acidose pour une ration alimentaire normale 900 mL de lait entier par jour. (Fig.3).

2°) Quand on donne la même quantité d'eau avec 5% de glucose l'hydratation et la température se normalisent (Fig.3) et en 8 jours le Na et le Cl du ionogramme sanguin redeviennent normaux

3°) La restriction hydrique du soluté glucosé à 600 mL ne rétablit pas l'hydratation à la normale, mais la déshydratation est légère et la température peu élevée. La natrémie et la chlorémie redeviennent normales.

4°) Dans les 2 cas, du fait que l'électrolytémie soit redevenue normale, la réabsorption du Na, Cl et K redevint presque normale et la densité urinaire grimpa de 1.0005 à 1.001.

5°) L'amélioration de l'hydratation correspondait à un gain de poids.

6°) Déshydratation, fièvre et hyperélectrolytémie recommencèrent avec la réintroduction du lait dans le régime.

7°) L'urée sanguine s'éleva de 0,90 g%° quand l'hydratation était bonne avec l'eau sucrée, à 1.46 g %° quand l'hydratation était compromise par le régime lacté.

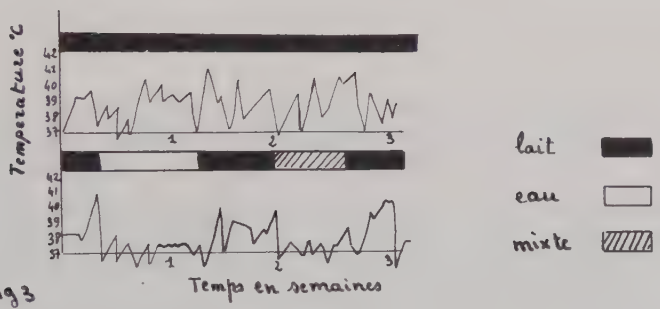


Fig 3

Cas Macdonald (R.S.)

ADMINISTRATION DE SOLUTIONS ISOTONIQUES PAR SONDE GASTRIQUE

1°) le malade R.S. retint les électrolytes administrés et excréta la plus grande part de l'eau avec perte de poids par rapport au poids antérieur.

2°) les enfants normaux maintenaient une concentration isotonique qui se faisait au moyen d'une dilution dans les différents compartiments de l'eau, principalement l'espace extra-cellulaire comme

l'a montré la chute de l'hématocrite et de la concentration des protéïnes du sérum. Ce gain de poids égalait la quantité de liquide administré. Aucune analyse des volumes sanguins extracellulaires n'ayant été faite il fut impossible de déterminer avec précision la répartition du liquide administré par sonde.

3°) Les fonctions rénales avaient été trouvées normales à l'exception du trouble de l'eau. Aucun signe clinique ou radiologique de dysfonctionnement endocrinien.

OBSERVATION N° 2

ELLBORG et FORSSMAN
1955

1 CAS SPORADIQUE

Ellborg et Forssman rapportent en 1955 un certain nombre de cas de diabète insipide d'origine rénale chez des enfants d'une même famille dont un cas sporadique intéressant pour nous car sa description montre que la soif n'était apparue que tardivement.

Voici la description qui en est faite :

Cet enfant de sexe masculin était né en 1948 à terme, son poids était de 3,220 g. La délivrance avait été normale. Il n'y avait pas d'antécédents connus de diabète insipide dans la famille.

Il fut hospitalisé pour la première fois à l'âge de deux mois, et pendant ses deux premières années il fut hospitalisé au total pendant 5 mois pour une fièvre élevée et intermittente avec clochers à 40°c, des vomissements et une constipation.

Il avait présenté plusieurs affections rhino-pharyngées, mais même en dehors de tout syndrome infectieux la fièvre persistait des mois durant.

Aucune explication ne put en être donnée. A un an, il pesait 7.500 g., à deux ans, 8.980 g. Le développement psycho-moteur était lui aussi en retard.

Ce cas restait mystérieux. A six ans, il fut à nouveau hospitalisé et sa mère raconta alors qu'elle avait remarqué depuis longtemps déjà une soif excessive. Il devint alors évident qu'il présentait un diabète insipide. La diurèse était de 2.700 cc et l'enfant manifestait une soif intense buvant même l'eau des vases. Plusieurs épreuves à l'hormone anti-diurétique furent négatives. Son quotient intellectuel était de 67 et il donnait une impression d'enfant anormal. Une UIV (urographie intraveineuse) montra une petite dilatation des bassinets et des uretères des deux côtés avec une mauvaise imprégnation.

Il faut noter à propos de ce cas, rapporté par l'auteur, que nombreuses sont les observations difficiles à interpréter faute de précisions. Par ailleurs, *Ellborg et Forssman* signalent dans une famille atteinte de diabète insipide néphrogénique trois garçons qui moururent enfants d'une cause obscure alors qu'ils avaient 50% de risques d'être atteints de la maladie.

OBSERVATION N° 3

DESCRIPTION DU CAS E. ROGER (né le 16 Novembre 1953)

par *E. Gautier et A. Prader*

Anamnèse familiale : Premier enfant de parents sains. Dans l'ascendance, il n'y a pas de cas connus de diabète insipide. La mère a deux frères, dont l'un est décédé à 2 ans de coqueluche. Trois soeurs de la mère sont célibataires, la quatrième n'a qu'une fille. Le père a trois soeurs et six frères, bien portants.

Anamnèse personnelle : Sauf vomissements grossesse normale. Accouchement à terme, facile. Poids 3500 g. Pas d'asphyxie, ictère physiologique. Alimentation au sein pendant deux mois, puis alimentation mixte, puis complètement artificielle, avec un apport de lait probablement excessif. A reçu 1600 unités de vitamine D par jour pendant 4 semaines. La croissance pondérale a été dès le début retardée, tout d'abord modérément (poids à deux mois et demi 4350 g) puis de façon plus marquée (poids à six mois seulement 5200 g). La mère affirme que l'appétit a été continuellement bon sauf pendant une période de fièvre élevée à l'âge de trois mois qui a duré 10 jours et pour laquelle le médecin n'a pas trouvé de cause. (cuti -). Au point de vue développement psychomoteur, l'enfant a souri à deux mois, à six mois il ne s'assied pas encore et n'a pas de dents.

Affection actuelle : Dix jours avant l'admission, apparition d'une fièvre qui atteint après trois jours 40° et se maintient dès lors à ce niveau, pour laquelle le malade reçoit des antibiotiques et est envoyé en clinique. Les recherches bactériologiques et sérologiques restent négatives, l'examen clinique ne révèle pas l'origine de la fièvre, l'enfant mange assez bien, ne vomit pas, mais perd néanmoins 350 g. il est adressé à l'hôpital pour état fébrile d'origine indéterminée.

A l'entrée : (le 20 Mai 1954) c'est un nourrisson âgé de six mois apathique, paraissant gravement malade, sévèrement dystrophique (poids 5270 g., donc déficit pondéral d'environ 1800 g., taille 65 cm (qui correspond au 25% du coefficient de Boston) présentant une fièvre de 40°, des lèvres désséchées, une peau sèche, de turgescence légèrement diminuée, avec une pyodermie en voie de guérison dans la région occipitale, enfin le pharynx et les amygdales sont un peu rouges. Le reste de l'examen ne révèle pas de foyer infectieux. Pas

de splénomégalie. Poumons, coeur RAS, tension artérielle systolique d'environ 80 mm de mercure. Discret rosaire rachitique. Crâne de forme arrondie, front bombé, fontanelle petite, tour de tête 42 cm. Hypotonie musculaire prononcée, réflexes vifs, pas de signes méningés, pas de signes de spasmophilie ou d'atteinte pyramidale. Fond d'oeil normal. L'impression clinique est qu'il pourrait s'agir soit d'un état septique à partir de la pyodermie, soit d'une infection des voies rénales, soit d'une fièvre de déshydratation. Formule sanguine sans particularité, sédimentation non accélérée, tous les examens bactériologiques et sérologiques restent négatifs. A la scopie thoracique, coeur plutôt petit, poumons normaux. L'urine est jaune, claire, limpide, albumine (+) sucre (-), urobiligène (-), chlore 0,15 g%, FeCl3, acétone (-), sédiment : quelques rares leucocytes et érythrocytes. Le poids spécifique n'a pas été mesuré à l'entrée. Par la suite de fréquents examens qualitatifs de l'urine montrent l'absence de toute albuminurie et un sédiment normal. Le chlore est le plus souvent abaissé.

Evolution : (fig. 1) L'enfant reçoit tout d'abord une alimentation normale pour son poids (lait acidifié 400-500 cm3, décoction de farine à 10% 200 cm3, nutromalt 35g) et un traitement d'antibiotiques combinés, jusqu'à ce que le résultat négatif de la culture de sang soit connu. La fièvre s'abaisse mais persiste autour de 38°, il se produit en l'absence de vomissements et de diarrhée une perte de poids de 300g en quatre jours. *L'enfant boit si peu qu'on doit le gaver à plusieurs reprises.* Une ponction lombaire révèle un chlore très élevé, un chimisme sanguin met en évidence une hyperélectrolytémie marquée portant sur le sodium, 166 meq/l, et le chlore, 121 meq/l. Azote résiduel 31mg%; potassium 4,8 meq/l, réserve alcaline 22,4 meq/l pH 7,45, protides totaux 6,3 g%, calcium 8,1mg%, phosphate 6,6 mg%. La diurèse est d'environ 500 cm3.

On suspecte alors une insuffisance du pouvoir de concentration rénal, la quantité d'eau est augmentée à un litre par 24 heures, et le lait acidifié est remplacé par du lait déchloruré Pennac (concentration des électrolytes dans le lait Pennac non dilué (Na 10 meq/l, Cl 9meq/l, K 16 meq/l). Il est constamment nécessaire de gaver l'enfant, qui ne manifeste aucune soif et refuse de boire la quantité de liquide qu'on désire atteindre et qui est répartie également sur le jour et la nuit. Pendant deux journées consécutives, le volume urinaire atteint 800 et 900 cm3 avec un poids spécifique de 1005 et 1006, un pH urinaire de 6,41 et 6,76 et une élimination de chlore de 0,16 et 0,28g/24 heures. Avec ce régime l'état général s'améliore visiblement, l'enfant devient plus actif, la température se normalise, la perte de poids cesse, mais l'hyperélectrolytémie persiste, de même qu'une légère deshydratation.

Le diagnostic d'un diabète insipide résistant à la pitressine *est porté* parce qu'au cours d'épreuves de soif (durée de 10-11 heures) le plus haut poids spécifique atteint a été de 1012, la diurèse n'est pas modi-

fiée, la température s'élève, la turgescence de la peau diminue et parce qu'au cours de trois tests à la pitressine (2-3 unités de la préparation aqueuse de Park Davis par voie sous-cutanée) le poids spécifique des échantillons d'urine récoltés dans les heures qui suivent l'injection de pitressine ne dépasse pas 1005. La même solution de pitressine provoque chez un sujet normal une élévation du poids spécifique de l'urine de 1015 à 1023.

Un EEG montre une perturbation généralisée de moyenne gravité.

Une augmentation de l'apport d'eau à 1300 cm3/24 heures à partir de début Juin 1954 ne provoque pas la normalisation de la natrémie et de la chlorémie, et par la suite non plus il ne sera pas possible d'observer une relation inverse bien nette entre le taux de ces électrolytes et la quantité de liquide administrée, aussi bien lors d'une épreuve de soif qu'au cours de périodes plus prolongées d'apport d'eau réduit.

A fin Juillet 1954, une réduction de l'apport d'eau à environ 800cm3 24 heures pendant 6 jours provoque un arrêt de la prise de poids,avec forte irrégularité de la courbe pondérale, une élévation de la température, une diminution de la turgescence de la peau. Néanmoins le nourrisson ne manifeste pas de soif. Le volume urinaire oscille autour de 600 cm3/ 24 heures, avec un poids spécifique de 1002-1003 Le chimisme sanguin montre à la fin de cette période un abaissement de la natrémie, de la chlorémie et des protides totaux.

Suit une nouvelle période d'apport d'eau de 1000-1300 cm3/24 h, qu'on a beaucoup de peine à administrer, à cause de l'absence de soif et de fréquents vomissements. On doit recourir à nouveau à la sonde. Par lassitude on diminue l'apport d'eau, tout d'abord, pour renouveler l'essai de fin juillet, à 650 cm3 en conservant la même composition de l'alimentation. IL se produit rapidement une déshydratation, et cette fois-ci une élévation du Na et Cl. L'apport d'eau est alors augmenté à environ 800 cm3/24 heures, et ce régime sera poursuivi jusqu'au 7 septembre 1954, tout d'abord sans effet clinique dramatique. Néanmoins la prise de poids cesse, la fièvre s'élève progressivement (elle disparaît en quelques heures après l'administration occasionnelle d'eau par la sonde ou de solution de lévulose par voie parentérale), la turgescence de la peau se péjore progressivement. Le poids spécifique de l'urine ne dépasse pas 1007. Au bout de deux semaines, il se produit une chute de poids rapide, le patient est soudainement moribond, dans un état de déshydratation grave, il ne réagit plus,est dans un état de somnolence,ne fixe plus du regard, présente un strabisme convergent. L'état est si désespéré qu'on institue une réhydratation intraveineuse massive avec une solution de lévulose, environ 1700 cm3/24 heures, avant d'avoir prélevé du sang pour un examen chimique.

Trois heures après le début de la perfusion intraveineuse, le chimisme sanguin est pour la première fois presque normal en ce qui con-

cerne le sodium (148 meq/l) et chlore (108 mes/l), le potassium est abaissé à 3,4 meq/l, les protides totaux sont à 6,4 g%. L'urine de ce matin-là a un poids spécifique de 1020, avec forte albuminurie des cylindres hyalins et granuleux et des leucocytes en grand nombre dans le sédiment. Il n'y a pas de glucosurie. Sous l'effet de la perfusion intraveineuse de lévulose, la température se normalise en quelques heures, en même temps que surviennent des sueurs profuses. Une analyse de cette sueur montre un taux très élevé de sodium (110-128 meq/l) et un taux normal de potassium (4,6-27,2 meq/l). La Perfusion intraveineuse est maintenue pendant quatre jours, l'apport d'eau est complété per os. La turgescence de la peau ne s'améliore que lentement, la prise de poids est modeste, 200 g. Néanmoins les taux de Na et Cl s'abaissent encore, (fig. 2) et celui de potassium reste anormalement bas. A la fin de cette période de réhydratation parentérale, le comportement du nourrisson redevient normal, il commence pour la première fois à boire avidement l'eau qu'on lui propose.

Le 28 août 1954 une UIV par voie intraveineuse échoue, le moyen de contraste est trop dilué, malgré une suppression de tout liquide pendant les 10 heures précédentes, pour dessiner les bassinets et les uretères. Le contour des reins semble normal, le remplissage de la vessie se fait rapidement.

Le 10 Septembre 1954 (10 mois) un test à la pitressine (2 unités s.c) montre la persistance de la résistance à la pitressine. A partir de l'âge de 10 mois, l'alimentation contient en quantité croissante des fruits et des légumes cuits sans sel. L'apport d'eau varie de 1000 à 1900 cm3, l'enfant boit dorénavant avidement, il est vif, rit, a un bon contact affectif. A 11 mois percent les premières dents. A 12 mois le poids est de 6050 g, la taille de 69,5 cm (en dessous de 3 %), le tour de tête de 45 cm. Le nourrisson ne peut pas se tenir assis, il présente toujours une hypotonie généralisée. On note une ébauche du signe du soleil couchant, et le dessin des veines du crâne est un peu trop prononcé. Deux essais de Pneumoencephalographie échouent, on n'obtient qu'un remplissage de l'espace sousarachnoïdien et des citernes de la base. Un deuxième EEG n'est pas sûrement pathologique.

La température continue d'être irrégulière, pas systématiquement, plus haute le matin ou le soir. La sédimentation est modérément accélérée; comme épisodes infectieux, il faut mentionner quelques bronchites et une varicelle bien supportées.

A 15 mois, le lait Pennac est remplacé par du lait acidifié, ce qui provoque une assez nette prise de poids. La fontanelle se ferme entre 14 et 15 mois. A 16 mois, épreuve de soif de 18 heures de durée: le plus haut poids spécifique est 1013, à la fin de l'épreuve l'hyperélectrolytémie est légèrement aggravée et il y a une légère hémoconcentration. A 17 mois, le nourrisson est soumis à une étude métabolique (après une période de contrôle, addition à la diéte de 1-1,5 g de sel par jour). On remarque à plusieurs reprises une respiration superficielle, accélérée, qui fait penser à un halètement. A 17 mois, la

taille est de 73 cm, le poids est de 7160 g, le tour de tête de 46 cm. L'enfant s'assied, se tient debout avec appui et mentalement ne paraît guère retardé. L'hypotonie musculaire persiste. La turgescence de la peau paraît normale, mais les lèvres restent sèches et la fièvre et l'hyperélectrolytémie persistent.

Un EEG est normal. Un troisième EEG met en évidence une décharge paroxystique généralisée, qui parle pour une forme généralisée d'épilepsie symptomatique.

A l'âge de 18 mois et demi, l'enfant est renvoyé à la maison, on prescrit si possible 1,7 litre de liquide par 24 heures, en tout 200 g de lait, pas de sel, sans cela une alimentation qui correspond à l'âge de l'enfant.

Lors d'un contrôle en polyclinique à 21 mois, on apprend que l'enfant présente depuis peu de temps une *soif intense*, qu'il cherche par tous les moyens à satisfaire. La mère estime qu'il boit pendant la journée environ 2 litres, il préfère l'eau pure et le jus d'orange aux autres boissons. Il n'aurait plus de fièvre. Pendant l'examen clinique, il boit avidement deux grands verres d'eau. L'état général est bien meilleur, le poids a augmenté en trois mois de 1,6 kg. La peau est chaude humide, la turgescence est bonne, mais les lèvres sont un peu sèches écaillées. Il n'y a aucun rachitisme. Une radiographie du poignet et de la main montre un retard de l'âge osseux, la structure des os longs est normale, à part quelques lignes transversales de condensation dans la région métaphysaire. L'enfant marche avec appui, l'hypotonie musculaire persiste, il y a un Babinski certain à droite.

Le chimisme sanguin est presque normal : sodium 147 meq/l, chlore 110 meq/l, réserve alcaline 22,4 meq/l, protides totaux 5,65 g %, phosphate 5,1 mg %, calcium 10,8 mg %, azote résiduel 33 mg %.

	Serum			apports		urines		Fig 1
	meq/l			gr.	ml.	cm3		
	Cl	Na	K	Lait	Eau	volume	d	
à l'entrée 6 mois	121	166	4,8	700		600	1002	
	Persistance Electrolytémie			Pennac	800 à 1300	autour de 600	1003	
9 mois ½	108	148	3,4	RÉGIME HYPO-SODÉ	1700		1020	normalisation de la température Déshydratation grave → perfusion Solution lévulose pendant 4 jours
	Hyperelectrolytémie				1000 à 1100			Persistance de la fièvre
Contrôle 21 mois	110	147			2000			Boit avidement Plus de fièvre

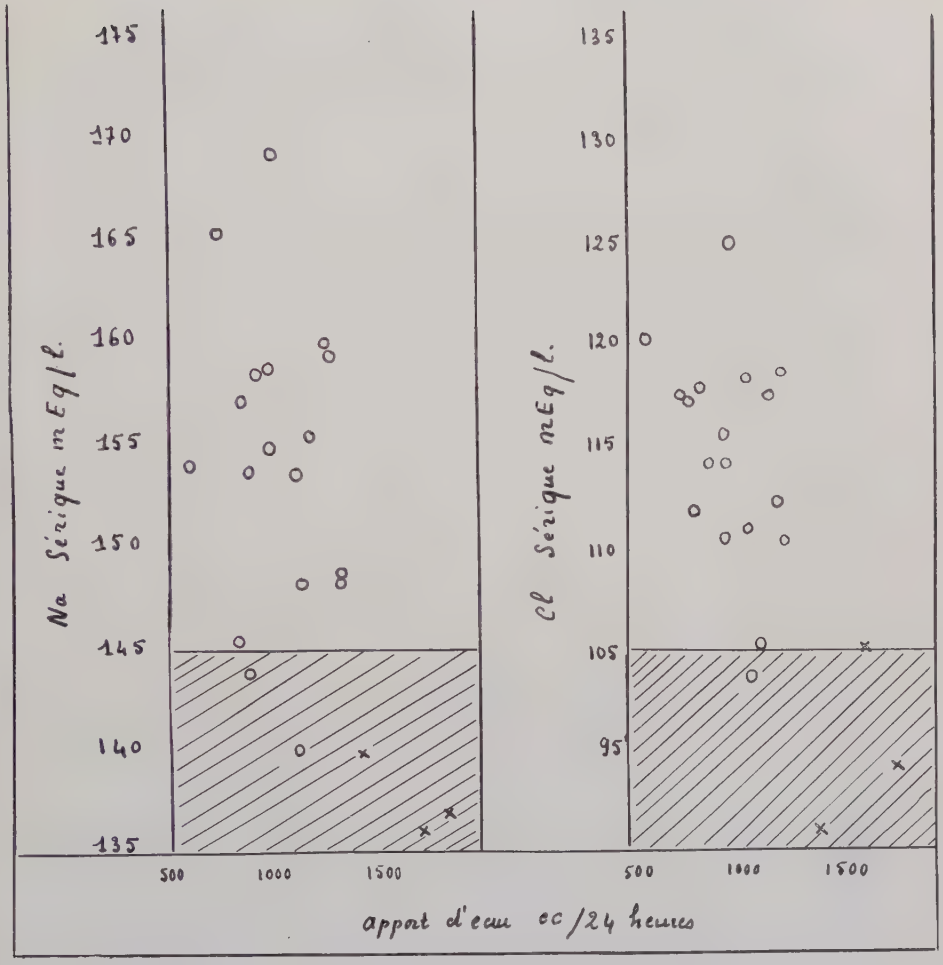


Fig 2.- E. Roger : natrémie et chloremie en fonction de l'apport d'eau

× Levulose i.v.

○ Pennac

Le schéma montre qu'une perfusion intraveineuse de levulose peut amener une hypoelectrolytémie. Le lait Pennac ne suffit pas à ramener l'électrolytémie à la normale.

EN RESUME :

Il s'agit d'un nourrisson qui prospère mal dès les premiers mois de la vie, et qui est admis à l'hôpital à six mois à cause d'une fièvre d'origine indéterminée. On constate un diabète insipide résistant à la pitressine, donc d'origine rénale, mais le nourrisson n'a pas soif ce qui rend très difficile un large apport d'eau. Un apport d'eau insuffisant amène à un état très grave de déshydratation, avec sévères troubles neurologiques. Un apport forcé de liquide fait diminuer la fièvre, améliore l'état général, mais ne permet pas, quoiqu'associé à une alimentation pauvre en sel, de corriger une hyperélectrolytémie persistante. A partir de 10 mois, et à la suite d'une période de réhydratation énergique par voie parentérale, le nourrisson boit plus volontiers. *A l'âge de 22 mois, la soif est intense. Avec l'apparition de la soif, la fièvre disparaît, l'état général et la prise de poids sont bien meilleure, et l'hyperélectrolytémie disparaît.*

Il y a un retard important du développement corporel et moteur, le développement psychique est moins retardé.

Nouvelles récentes : le malade Roger E., né le 16/11/1953 est actuellement suivi à la Policlinique de Zurich (Professeurs *G. Fanconi et A. Prader*).

Un traitement à l'hydrochlorothiazide (37,5 mg/jour soit 50 mg/m2) a été commencé en février 1962 puis interrompu en Juin 1963 les résultats ayant été médiocres et le traitement mal accepté par la famille. Avant ce traitement l'état général était assez bon, il n'y avait pas d'accès de fièvre, l'enfant buvait environ 5 litres de liquide par jour (3 litres pendant le traitement) et la nycturie était à peine modifiée sous traitement (3 fois dans la nuit). La courbe de croissance a suivi ces dernières années plus ou moins la 3me pourcentile et ne montra pas une accélération significative sous ce traitement. Le poids est un peu supérieur à la taille et n'a pas été influencé par l'hydrochlorothiazide d'une façon significative non plus. Le développement mental est toujours retardé mais Roger peut suivre l'école. On a pas constaté de changement du quotient intellectuel sous traitement ni dans un sens ni dans l'autre.

En résumé, chez ce malade qui est sorti de la phase occulte de son diabète insipide au 10me mois, le traitement à l'hydrochlorothiazide n'a pas montré un résultat net. Ce qu'on peut dire, c'est que la polydipsie a pu être légèrement réduite, et que le traitement n'a pas eu d'effets secondaires défavorables.

	Age	taille	poids	Q1
septembre 1957	3 ans 9 mois	94 cm	14 kg	-
avril 1959	5 ans 1/2	104 cm	17,1 kg	66%
juillet 1960	6 ans 1/2	112,5 cm	19,7 kg	89%
janvier 1961	7 ans	115 cm	21,5 kg	-
Février 1962	8 ans	120,5 cm	23,9 kg	87 %
octobre 1962	8 ans 10 mois	124,5 cm	25,8 kg	-
novembre 1963	10 ans	129 cm	28,3 kg	-
mai 1964	10 ans 1/2	131 cm	30 kg	-

Développement staturo-pondéral et quotient intellectuel (l'hydrochlorothiazide a été interrompu en Juin 1963).

OBSERVATION N°4

CAS RAPPORTE PAR WATTIEZ, LOEB, BELLENS & VAN GEFFEL

(1957)

Franç. J.N. entre au Service à l'âge de 2 mois pour y être mis en observation parce qu'il présente, depuis sa naissance une température persistante de cause indéterminée. Il est né à terme et pesait 3,250 g; l'accouchement a été normal. Alimenté au lait maternel pendant les 5 premières semaines il aurait présenté durant cette période de l'oedème des paupières et de la face dorsale des pieds, un accroissement exagéré de poids (1 kg entre le 10ème et le 23ème jour suivant la naissance), et de la température. Les examens pratiqués pendant cette période révèlent une anémie à 2 530 000 G.R., ainsi que la présence intermittente de cylindres granuleux dans les urines. La mère présentait une forme mineure de l'affection, 2 frères de celle ci sont décédés.

L'examen à l'entrée montre un nourrisson de 2 mois pesant 4,100g adynamique, de faciès pâle, gris, non cyanosé, avec de la bouffissure des paupières, un léger oedème à godets des membres inférieurs contrastant avec un signe du mouchoir. L'enfant transpire abondamment, surtout après la prise des boissons. Sa température est de 38°4 L'examen clinique n'apporte pas d'autre donnée. La tension artérielle systolique est d'environ 60 mm de Hg, le fond d'oeil est normal ainsi que la radiographie du thorax.

L'examen hématologique révèle une anémie (3 000 000 G.R./mm3) et une leucocytose élevée (30 000 G.B dont 71 % de polynucléaires neutrophiles). Les urines contiennent des traces d'albumine, de rares leucocytes, quelques cylindres granuleux. En culture, sur urines sondées on trouve du colibacille. L'ionogramme pratiqué à l'admission montre une hyperélectrolytémie portant sur le sodium (155 mEq/l) et le chlore (115 mEq/l), une hypopotassémie (3,8 mEq/l), de l'acidose (15,1 MeQ/l) et une urémie élevée (1,8 g/l). Un traitement antibiotique de quelques jours suffit à éliminer définitivement l'élément de l'infection urinaire noté à l'entrée, lequel se révélait ainsi secondaire et surajouté à l'affection principale, dont la symptomatologie s'est maintenue dans toute son intégrité par la suite.

Les documents anamnestiques et cliniques intégrés à la symptomatologie de ce dernier patient ont amené à envisager dans cette famille la possibilité d'un diabète insipide pitressino-résistant. Ce diagnostic a été confirmé par deux séries d'épreuves :

- un premier argument, d'ordre thérapeutique, est fourni par le fait que seule d'administration de grandes quantités d'eau supplémentaires a permis la rétrocession rapide et totale, tant des symptômes cliniques (normalisation de la température, disparition de l'état d'agitation et de la transpiration abondante) que des altérations biochimiques (normalisation de l'urémie et de l'électrolytémie).

Le diagnostic de diabète insipide pitressino-résistant a été porté définitivement par l'étude de la sensibilité à l'hormone anti-diurétique.

Le diagnostic posé, tout en envisageant comme altération principale la *perturbation de la résorption d'eau au niveau tubulaire,* il restait à apporter la preuve de l'intégrité des fonctions tubulaires, des fonctions glomérulaires et de la fonction surrénalienne :

Clearance de l'urée	39,5 cm3/min./1.73 m2
Clearance de l'inuline	69 cm3/min./1.73 m2
Clearance du P.H.A.	561 cm3/min./1.73 m2
Clearance du phosphore	5,3 cm3/min./1.73 m2
Amino-acidurie	8,8 mg/d'azote a-aminée/kg/24 h
17-cétostéroïdes urinaires	2,6 mg/24 h
Aldostéronurie	1 γ /24 h

L'ensemble de ces résultats montrent que les épreuves glomérulaires et tubulaires sont normales. L'adolstéronurie de cet enfant, mesurée après plusieurs semaines d'un régime pauvre en sodium (5 meq/24 h) et en potassium (10 meq/24 h) est normale.

La nécessité de fournir un régime riche en liquide et pauvre en électrolytes est mis en évidence par l'analyse des cinq périodes d'observations auxquelles ces auteurs ont soumis leur petit patient. Les principaux points de cette étude peuvent se résumer comme suit :

1° Avec un lait pauvre en sodium (1 meq/24 heures) mais relativement riche en autres électrolytes, principalement en KCL (potassium 20 meq/ par 24 heures), ils ne parviennent pas à normaliser l'électrolytémie et la température. La densité urinaire se maintient entre 1004 et 1006 et l'excrétion journalière de potassium excède toujours celle du sodium qui est particulièrement importante pour les apports restreints en cet électrolyte.

2° L'adjonction à ce régime d'un supplément journalier d'eau de 400 à 500 cm3 n'améliore pas l'état du patient ; il est pyrétique, l'électrolytémie et l'urémie restent élevées. L'excrétion urinaire du sodium diminue, celle du potassium augmente quelque peu.

3° La quantité de lait reste identique mais sa teneur en électrolytes est moindre et sa composition différente ; l'apport en sodium, cinq fois plus important, est de l'ordre de 5 mEq/24 h et celui en potassium, deux fois moindre, de l'ordre de 10 mEq/24 heures. *Les suppléments d'eau sont doublés* (environ 800 cm3) *et l'apport hydrique moyen est d'environ 1700 cm3 par 24 heures.* Grâce à ce régime, ils obtiennent la normalisation de l'électrolytémie, de l'urémie et de la

température. La densité de l'urine s'abaisse entre 1001 et 1002. L'excrétion urinaire du sodium augmente, et celle du potassium diminue.

4° Le lait est constitué par un mélange de lait pauvre en électrolytes et de lait normal ; la concentration de l'ingesta en électrolytes est ainsi à peu près doublée. *Le supplément d'eau est également plus conséquent : environ 1000 cm3.* Malgré ces conditions, il n'est pas possible d'obtenir une normalisation de l'électrolytémie, et l'enfant présente une pyrexie élevée qui se maintient pratiquement constante pendant plusieurs jours.

5° Il a suffi après cette période de donner un lait hyposalé avec un supplément d'eau raméné à 800 cm3, régime analogue à celui de la 3me période, pour obtenir rapidement l'apyrexie et la régularisation de l'électrolytémie.

Cette observation fait ressortir que chez ce malade, avec un lait pauvre en électrolytes apportant par jour 5 mEq de sodium et 10 mEq de potassium, la normalisation de l'équilibre ionique n'a pu être obtenue qu'en fournissant une charge hydrique d'environ 1700 cm3, répartie en prises de 150 cm3 toutes les heures et demi. Les auteurs se sont alors heurtés à la difficulté déjà signalée par *Fanconi, Gautier et Prader, et Linneweh : le manque de soif* en rapport avec la quantité répondant aux besoins réels de l'organisme. Cet obstacle surtout manifeste pendant la nuit, a mis en évidence *la fragilité de l'état d'équilibre* de leur patient : il suffisait que l'enfant refuse quelque 200 cm3 prévus dans l'horaire nocturne pour que, dès les premières heures de la matinée suivante, la température et l'hémoconcentration réapparaissent. Malgré cette difficulté, à aucun moment du traitement ils n'ont été contraints de recourir à des perfusions ou à des gavages pour maintenir de façon prolongée l'hydratation. L'enfant est actuellement à son 5me mois d'hospitalisation ; âgé de 7 mois il pèse 6,5 kg et son développement psychomoteur évolue de façon normale.

En résumé les auteurs nous présentent le cas d'un nourrisson admis à l'âge de deux mois avec les symptômes qui caractérisent la forme grave de la maladie : poussées de température inexpliquées, vomissements et constipation, déshydratation et hyperélectrolytémie, ainsi que l'impossibilité de concentrer ses urines. *La mère* présentait une forme mineure de l'affection limitée à de la polydipsie et de la polyurie. Deux frères de celle-ci sont décédés respectivement à deux ans et à 14 mois après avoir présenté une symptômatologie analogue à celle de notre nourrisson. *Le traitement* a eu pour idée directrice de fournir à l'enfant de très larges apports liquide, pauvre en électrolytes, de façon à réduire au minimum le " solute load" rénal et les effets de la diurèse osmotique : la densité urinaire est ainsi abaissée jusqu'à 1001-1002, les possibilités de dilution du rein sont dépassées et il s'ensuit une rétention d'eau. De cette façon, il a été possible de normaliser l'électrolytémie et la température et de permettre

une croissance normale. Cet équilibre est cependant instable et se trouve à nouveau rapidement rompu losque la norme d'apport liquide préalablement établie (environ 1700 ml/24 heures) n'est pas assurée, notamment par *manque de soif,* un des obstacles majeurs du traitement de cette affection chez le nourrisson.

Des nouvelles récentes nous apprennent que la soif est apparue spontanément à l'âge de 1 an de façon durable; son intensité a justifié, au début de l'année, l'emploi d'un diurétique thiazique qui a ramené la polydipsie nocturne de 3 à 1 litre 1/2 (gain très appréciable pour l'enfant).

Le 4/6/1964. Son développement staturo-pondéral et psycho- moteur est normal et si l'on ajoute qu'il est le premier de sa classe (2me année cours primaire) on pourra affirmer que le pronostic est excellent. De nouveaux cas de diabète insipide néphrogène sont actuellement étudiés dans cette famille.

Age 7 ans 1/2 : Poids = 23,4 kg
Taille = 119 cm

Traitement depuis plusieurs mois : Renèse (1mg tous les 2 jours) CIK (1,5 gr tous les jours). (Professeur *H. Loeb,* Bruxelles).

OBSERVATION N° 5

POLACEK
1958
(fille)

Polacek (Prague) nous donne une brève description d'un cas qu'il a dans son service depuis près de 7 ans. Il s'agit d'une fille maintenant âgée de 7 ans. A la naissance l'enfant dut être réanimée pendant 30 minutes. Son poids de naissance était de 2.850 g, et sa taille de 49 cm. Pendant les deux premiers mois elle a été nourrie au sein. Après une introduction du lait de vache, l'enfant commença à vomir et à ne plus prendre de poids. A l'âge de 4 mois et demi, elle fut hospitalisée, puis transférée à l'âge de cinq mois à la clinique pédiatrique de Prague. A son entrée elle pesait '4.280 g, et présentait un état de toxicose. La température aux alentours de 39°5 résista aux antibiotiques. Une augmentation du taux de sodium, de chlore, d'azote non protéïque et de cholestérol fut notée dans le sérum. La température et l'état général s'amélioraient si on donnait à l'enfant du thé sucré. Par contre, la température montait lorsqu'on donnait du lait de vache. Le poids spécifique de l'urine restait toujours très bas 1000-1004 malgré une hypernatrémie. En période de déshydratation on pouvait trouver dans 1 ml de sérum 27 micro-unités de l'activité antidiurétique au moyen de la méthode de Jefferson modifiée par *Holecek*. Les examens chimiques et cyto-bactériologiques des urines restaient toujours négatifs. La clearance de créatinine était toujours normale. L'enfant refusait de boire un supplément de liquide et vomissait quand on essayait de la forcer. Au début les perfusions intraveineuses de soluté glucosé furent indispensables vu l'état grave de l'enfant. L'administration des électrolytes et des protéïnes fut réduite en donnant du lait maternel dilué de moitié avec du thé sucré. L'amélioration de l'état général et la baisse de la température se firent lentement. Actuellement le développement psycho-somatique de cet enfant est retardé de six à douze mois par comparaison avec un enfant du même âge. Elle compte jusqu'à six, vit comme les autres enfants, mais boit beaucoup d'eau. Le poids spécifique de l'urine n'a jamais dépassé 1006, et l'hydrochlorothiazide n'a pas été essayé car au début de l'affection ce produit était mal connu. Un régime pauvre en déchets osmotiques et abondant en boissons avait suffi à compenser ce diabète insipide.

OBSERVATION N°6

LELONG, ALAGILLE, GENTIL & CHAON
1960

rapportent le cas d'un diabète insipide néphrogénique occulte chez un nourrisson de deux mois. L'enfant D.... Christian est hospitalisé pour abscence de croissance pondérale. Le poids de l'enfant à la naissance était de 4.100 g. Dès le début, l'enfant reçoit une alimentation artificielle (lait sec demi-écrémé sucré). Après la chute physiologique la courbe de poids ne remonte pas ; le 8me jour de la vie la fièvre apparaît ; le 10me jour la température est à 38°4, le poids est inférieur de 500 gr. au poids de naissance sans que des troubles digestifs puissent expliquer cette anomalie. Aucune cause infectieuse n'est retrouvée. LCR est normal. L'enfant reçoit cependant des antibiotiques et un supplément d'eau glucosée à la maternité, qu'il quitte fébrile (39°) et pesant 3.850 gr.

Entre le 20ème jour et son hospitalisation, il est constamment sous traitement pour les symptômes suivants :

1. Appétit médiocre avec quelques rejets et une constipation habituelle.
2. Diminution progressive du poids.
3. Fièvre irrégulière et inexpliquée.

Examen à l'entrée : c'est un nourrisson de 2 mois mesurant 56 cm et pesant 900 g de moins qu'à sa naissance. Son aspect est médiocre. Il est dénutri, légèrement déshydraté et le reste de l'examen clinique est négatif : aucune anomalie viscérale ou neurologique n'est relevée.

Il s'agit d'une hypothrepsie assez marquée qui ne s'explique ni par des erreurs diététiques, ni par des troubles digestifs suffisants. Toutes les enquêtes à la recherche d'une infection sont négatives. L'exploration hépatique montre une hyperprotidémie modérée, une franche élévation des lipides, des tests inflammatoires légèrement positifs, alors qu'à aucun moment un ictère n'est apparu et que le foie est de volume normal. L'étude de la digestion est normale mais le test à la sueur est franchement pathologique, (Cl 139 mEq/L, Na 156 mEq/L.) et a été mal supporté. Après deux semaines d'hospitalisation une diarrhée modérée rend nécessaire une réhydratation par voie veineuse, assurée pendant 3 jours par dès solutions hypotoniques. Malgré cette perfusion, l'hyperélectrolytémie persiste. La diurèse reste cependant abondante (cf tableau 1).

Ce rapprochement conduit à envisager un trouble de la régulation hydroélectrolytique

	SERUM meq/L.				apports liquides	URINES		DIVERS
	CO_3H	Cl	Na	K		Diurèse	Na	
5 octobre 1958					Perfusion à 95 mosm/L. Glucosé iso : 650 cc Salé iso = 300 cc	entre 460 et 660 cc	Hypoelectrolytique (43 mEq/L)	Perte poids 200 g.
6 " "	13,3	143	189	4,4	Perfusion à 40 mosm/L. Glucosé iso = 650 cc Per os = 720 gr.			6 selles 3 vomissements 5 rejets
7 " "	6	160	185		Perfusion à 13 mosm/L. Glucosé iso : 700 cc Per os Pelargon = 210 gr. Soupe de carotte = 210 gr.			3 à 5 selles quelques rejets
8 " "	12	133	163		Perfusion arrêtée 700 à 1230 ml			

Tableau I

La soif existe mais elle n'est jamais impérieuse.

Perfusion avec une solution hypotonique après deux semaines d'hospitalisation pour déshydratation.

L'enquête biologique a montré :

1° une hyperélectrolytémie avec un chlore autour de 120 mEq/L. et un sodium autour de 160 mEq/L. ; toujours élevés, (potassium normal).

La RA n'était abaissée qu'au moment des grands accès de déshydratation (cf. tableau I).

2° une polyurie relative (cf. tableau II).

DATES	ETAT D'HYDRATATION	APPORTS HYDRIQUES ml/24 h.	DIURESE cc/24 h.
24/3/58	médiocre	810	300
6/10/58	déshydratation	900 (perfusion)	640
nov. 58	médiocre	660 - 1040	350 - 550
mars-avril 59	normal	1500 - 2400	500 - 1.100

Tableau II

La diurèse a évolué en fonction des apports hydriques. Elle a pu paraître normale en valeur absolue au début de l'évolution. Elle ne l'a jamais été si on la comparait à l'état d'hydratation clinique et l'hypertonie plasmatique.

3° une urine de faible densité de façon constante (1001 à 1003). La concentration en électrolytes de l'urine a toujours été faible quelque soit l'apport de sel (sodium 6 à 15 mEq/L. (chiffres voisins pour le Cl, et K.).

4° Une incapacité à réduire la diurèse après perfusion de sérum salé hypertonique *(Carters et Robbins)* comme après injection de post-hypophyse.

5° L'épreuve de charge en sel a montré une rétention de sel.

6° Les fonctions rénales de ce nourrisson ne paraissent pas normales mais les résultats sont variables et dissociés. Ils n'ont pas le caractère sévère observé dans les néphropathies globales. De tels faits sont habituels dans le diabète insipide néphrogénique *(Clément, Gautier et Prader, Gautier et Simpkiss, Linneweh, MacDonald).* Ils s'expliqueraient par le retentissement de la déshydratation sur le fonctionnement rénal *(Calcagno).*

7) L'aldostéronurie s'est révélée normale.

8) Troubles métaboliques associés.

Il a été constaté :

a) une hyperlipidémie avec hyper-cholestérolémie,

b) une hyperprotidémie modérée

L'élévation des alpha-2 et des gamma-globulines avec des tests de floculation légèrement positifs apparaissent plus mystérieux. Ils contrastent avec l'absence de toute notion d'hépatite, avec le dosage différentiel du complexe prothrombique et avec les ponctions-biopsie du foie. Le métabolisme phospho-calcique n'a offert aucune anomalie Il n' avait pas radiologiquement de néphrocalcinose.

ENQUETE FAMILIALE

Rien d'anormal n'a été retrouvé dans la lignée paternelle.

Par contre, la mère présente des anomalies très comparables à celles de son fils. Les similitudes sont cliniques :

- son élevage a été très difficile au cours des deux premières années de la vie. Elle a pris du poids lorsqu'on l'a nourrie avec des farines préparées à l'eau (régime pauvre en électrolytes).
- par la suite, elle a toujours présenté une soif excessive. Elle boit beaucoup à table, entre les repas et la nuit. A la maternité elle a souffert de la restriction hydrique relative imposée par un régime normal. Les similitudes sont aussi biologiques ;
- La suppression totale de toute boisson pendant 18 heures n'entraîne pas de réduction satisfaisante de la diurèse ni de bonne concentration de l'urine. La soif est vive mais il n'y a pas de fièvre (cf tableau)

Temps	Volume	Débit / minute	Cl%	Na %	K%
18 à 7 h:	1.840	2,3	1,25	0,85	0,50
7 à 12h	600	2,0	2,50	1,15	0,60

- L'épreuve de Carter-Robbins, complétée par l'injection de post-hypophyse, montre l'absence d'antidiurèse aussi bien après perfusion de sérum salé hypertonique qu'après pitressine.
- L'ionogramme plasmatique révèle une discrète hyperchlorémie : Cl 108 mEq/l. ; C03 H 22,5 ; protides 17,5 ; Na 140 ; K 4,8.
- La sueur est cependant très riche en électrolytes : Cl 100 mEq/l.
- L'azotémie se situe à 0,30 g./l.: la clearance de l'urée à 45,5 cc/ minute et l'excrétion de la P.SP. à 25 % en 15 minutes, 55 % en 70 minutes.
- Les réactions de floculation sont légèrement positives : Wunderly $\pm$, kunkel 2,5, thymol 2,5.

Par l'interrogatoire, aucune soif anormale ne semble exister dans les ascendants ou collatéraux de Mme D.

TRAITEMENT

Les deux mois suivants ont vu se succéder d'autres essais de régime qui ont tous été voués à l'insuccès :

lait déchloruré préparé normalement ou coupé (Pennac)

lait sec demi-écrémé préparé à 10 % (guigoz)

lait sec maternisé pauvre en électrolytes (S.M.A.), préparé à 10 % au lieu de 15 %. Le poids à 5 mois 1/2 = 3.900 g

A la fin de cette période, le supplément d'eau pure ou glucosée est un peu mieux accepté, mais en deux mois le gain pondéral est très faible; l'enfant ne pèse que 4.000 g, c'est à dire moins que son poids de naissance, et il a 7 mois. Il est toujours plus ou moins fébrile et en état d'hyperchlorémie et d'hypernatrémie.

Pendant les trois derniers mois, les apports caloriques et les apports hydriques sont séparés. On propose des farines, du lait S.M.A. des crèmes sucrées, des yoghourts sucrés, des légumes choisis pour leur faible teneur en électrolytes.

De plus, un supplément d'eau est administré jour et nuit régulièrement. Les refus sont surmontés soit à l'aide de quelques milligrammes de largactil, soit par l'usage de la sonde gastrique. En trois mois l'enfant grossit de 900 g et atteint à 10 mois le poids de 4.900 g.

Peu à peu, il accepte mieux son régime et sa ration hydrique quotidienne avoisinant 2 litres/24 heures (6 litres/m2/24 h.) *Mais à aucun moment il n'a le comportement d'un enfant assoiffé.* Bien plus, il lui arrive de refuser de boire pendant 24 heures, se déshydrate rapidement et devient très fébrile.

La courbe thermique ne redevient pas normale d'ailleurs, malgré l'administration nocturne d'eau. Il en est de même des électrolytes plasmatiques qui restent élevés. Le chlore se maintient aux environs

de 120 mEq/L. et le sodium autour de 160 mEq/L. La polyurie s'est accrue proportionnellement aux ingestats ; la densité urinaire se stabilisant autour de 1.002.

Au point de vue psychique, l'enfant parait très éveillé, volontaire, capricieux s'intéressant à l'entourage, jouant avec ses jouets. *A 10 mois,* il se tient debout avec appui, mais ne tient pas assis. Un test de Gesell, pratiqué à cet âge, ne lui accorde cependant qu'un développement global de 7 mois.

12.6.59 *A 11 mois, l'enfant instamment réclamé par ses parents quitte le service* avec le même régime. Il mesure 66 cm et pèse 5900g. Les nouvelles reçues depuis sont bonnes : *à 14 mois,* il pèse 6.675 g. et son développement psychomoteur s'accélère : il tient assis, il marche, il joue, il est capricieux, il dit quelques mots, dont "à boire" et d'ailleurs boit très volontiers.

Résumé :

Les auteurs rapportent l'observation d'un nourrisson de 2 mois atteint de diabète insipide néphrogénique. Le diagnostic et surtout le traitement de ce cas ont été rendu difficile par l'absence de soif (diabète insipide occulte de Fanconi). Les autres symptômes décrits par *Waring* étaient présents. Cette observation se singularise par la découverte de la même maladie chez la mère et par l'existence chez l'enfant, d'une hyperlipémie importante et permanente avec hypercholestérolémie, élévation des alpha-2 et gamma-globulines, sans modifications histologiques du foie.

NOUVELLES RECENTES (Dr *Dupin* Bordeaux).

Le 14.1.60 : *18 mois* Poids = 9.770 g Taille = 79,5 cm

Il marche depuis l'âge de 19 mois, ses jambes sont très droites et assez bien musclées. Il a 16 dents, bon appétit. Il est éveillé et parle bien pour son âge. Donc, à part le poids le bilan est très satisfaisant. Dans l'ensemble, il boit moins, urine moins. Pas d'albumine pas d'oedème; aucun signe de rachitisme. La maman attend un deuxième bébé. Elle est atteinte également de diabète insipide. L'enfant est au nido entier et présente des dyspepsies fréquentes avec perte de poids chaque fois. Le sel a été réintroduit dans la nourriture. En somme il semble bien que le traitement n'ait plus été suivi, les parents étant très négligents.

- 17.1.61 l'enfant a *deux ans et demi,* un poids de 10,4 kg et une taille de 86 cm.

4.4.64 (5 ans 1/2) le diabète insipide persiste cliniquement inchangé avec soif et polyurie. L'enfant a un retard assez marqué de développement statural (102 cm) et pondéral (15 kg 8). Il présente des troubles du comportement (méchant et coléreux).

OBSERVATION N° 7

CLINIQUE MEDICALE INFANTILE
Professeur : M. BERNHEIM

Observation de ANNICK C... née le 17 mai 1959

- L'enfant C.... Annick, âgée de 13 mois, est hospitalisée à la clinique médicale le 8 juillet 1960 pour des épisodes fébriles et des troubles digestifs à répétition depuis l'âge de 3 mois. Les antécédents familiaux n'apportent rien de particulier.

La mère, âgée de 30 ans, est en bonne santé. Les parents n'ont aucune consanguinité. Elle est la dernière enfant; les trois autres, tous des garçons, sont en excellente santé. Elle-même est née 3 semaines avant terme, pesant 2,900 kg, la grossesse et l'accouchement ont été normaux, le premier cri immédiat. Jusqu'à l'âge de 2 mois, elle est nourrie au sein, puis, à partir de cette date, l'enfant reçoit une alimentation artificielle au lait Alété demi-écrémé jusqu'au 6me mois. Les farines et les légumes sont introduits dans l'alimentation à des dates normales. Le développement psychomoteur paraît initialement favorable; elle se tient assise seule à 6 mois, debout à 10 mois. A 6 mois, elle pèse 5.800 kg.

Histoire clinique : L'enfant C.... Annick présente à 3 mois un premier épisode de fièvre à 40° accompagné de diarrhée ; à 8 mois nouvel épisode de fièvre à 40° pendant plusieurs jours avec diarrhée et vomissements; à 10 mois, température à 40° avec diarrhée pendant quelques jours attribuée à une poussée dentaire; à 11 mois nouvel épisode thermique inexpliqué; à 12 mois l'enfant avait eu une rubéole; à 13 mois, elle est hospitalisée à l'hôpital de Roanne pour température à 39-40°, diarrhée et pneumopathie; elle restera dans cet hôpital du 20 juin au 7 juillet 1960.

Pendant ce laps de temps le Docteur *DUC* note : " Répétition d'épisodes fébriles inexpliqués, diarrhée et vomissements presque permanents, poids désespérément stationnaire à 7.300 kg, albuminurie permanente aux environs de 0.15 g par litre, sans hématurie et sans pyurie, et enfin troubles hydroélectrolytiques avec en particulier hypernatrémie et hyperchlorémie, troubles qui récidivent dès l'arrêt des perfusions correctrices". Ces différents symptômes entraînent l'hospitalisation à la Clinique Médicale Infantile le 8 juillet 1960.

Examen à l'entrée : C'est un nourrisson de 13 mois, mesurant 71,5cm et pesant 7,280 kg, soit un retard pondéral de 2 kg environ. Son aspect est médiocre : il est hypotrophique, très pâle, jaunâtre même, mais ne paraissant pas avoir de gros signes de rachitisme malgré une fontanelle largement perméable. L'enfant se tient debout, fait même quelques pas, s'intéresse à son entourage et paraît en tous points normale du point de vue psychique.

8.7.60 Docteur *Larbre*

Cette enfant hypotrophique, en mauvais état général, présente 3 syndromes :

1°) *Un syndrome rénal et métabolique* comportant azotémie, hyperchlorémie et à Roanne acidose. La présence d'une albuminurie plusieurs fois retrouvée fit discuter la néphropathie.

2°) *Un syndrome anémique* comportant une anémie hypochrome aux alentours de 2.000.000 avec une moelle érythroblastique.

3°) *Un syndrome pulmonaire* comportant de la toux et radiologiquement un aspect d'adénopathie hilaire droite avec pachybronchite localisée à une bronche, l'ensemble réalisant l'aspect d'une fistulisation ganglionnaire. Les recherches sont d'abord orientées vers le diagnostic le plus logique qui conduit à admettre la néphrite ascendante sur une très probable malformation rénale. (Insuffisance tubulaire avec poussée d'acidose hyperchlorémique et glomérulaire avec azotémie).

		Valeurs normales
Résistivité	56,8	68 ohms
pH	7,43	7,35 - 7,45
Hematocrite	16 %	38 - 45 %
$Co_3 H^-$	45 vol % (19,8)	58 vol % (26 mEq/litre)
~~$Co_3 H_2$~~	P_{CO^2} = 29	~~tension~~ : 45 ~~mm Hg~~
Cl -	132 mEq/L	104 mEq / L (3.70 gr.)
Na+	180 mEq/L	140 mEq / L (3.25 gr.)
K+	3,8 mEq/L	5 mEq / L (0.20 gr.)
Ca++		5 mEq / L (0.10 gr.)
Protéines	66,5 g% (16,2)	16 mEq / L (65 gr.)
Osmolarité	371	310 milliosmoles
Urée	0,79 g%	
Glycémie		
pH urinaire	5,36	

L'anémie, la grosse altération de l'état général, la sécheresse des téguments associant pâleur et reflets brunâtres seraient à mettre sur le compte de l'insuffisance rénale et la pneumopathie surajouté serait indépendante. Cependant, on est un peu étonné de l'intensité de l'anémie qui progresse, de son caractère érythroblastique qui n'est pas bien dans la ligne des anémies azotémiques. On pose alors la question d'une maladie de Moschcowitz ou d'une collagénose.

Le 12 Juillet 1960 (Docteur *Larbre*).

En attendant que l'azotémie permette l'U.I.V. on institue un traitement à visée symptomatique (2 transfusions de 100 cc ; lait déchloruré ; antibiotiques à visée urinaire, terramycine IM 150 mg).

Urogramme : GR : 1520 GB : 4260

Le 15 Juillet 1960 : *Ionogramme sanguin.*

		Valeurs normales
Résistivité	55,5	68 ohms
pH		7,35 - 7,45
Hematocrite	28 %	38 - 45 %
Co_3H^-	29 vol %	58 vol % (26 mEq/litre)
Co_3H_2		tension : 45 mm Hg
Cl^-	134 mEq/L	104 mEq / L (3.70 gr.)
Na^+	184 mEq/L	140 mEq / L (3.25 gr.)
K^+	5,8 mEq/L	5 mEq / L (0.20 gr.)
Ca^{++}		5 mEq / L (0.10 gr.)
Protéines	19,4 mEq/L	16 mEq / L (65 gr.)
Osmolarité	397 mosm	310 milliosmoles
Urée	1,79 g %	
Glycémie	1,15 g %	
légère hémolyse		

Urogramme : GR : 2140 GB : 7100

(Docteur Larbre) cliniquement l'enfant est en mauvais état, très déshydratée, hypotonique, pâle. Elle présente une diarrhée modérée responsable d'une perte de poids de 350 g. en 2 jours. Coeur rapide, TA = 7,5. Elle ne vomit pas encore mais mange mal. On décide donc de la perfuser. Malgré l'hypernatrémie on va tout de même corriger l'acidose ; on corrigera ensuite l'hyperosmolarité et on fournira sous forme de glucosé 25 cal/kg/jour avec 5 unités d'insuline.

Le 16 Juillet 1960 (Docteur *François*)

"On comprend mal les perturbations biologiques brutales survenant chez cette enfant. La poussée d'acidose avec hypertonie plasmatique est vraiment trop importante pour la mettre sur le compte uniquement de la diarrhée. Par ailleurs, il n'existe pas d'atteinte tubulaire évidente, diabète insipide notamment, il faudrait admettre une atteinte glomérulaire prédominante.

... Reste alors le point de départ de cette affection. Le diagnostic de malformation rénale semble le plus probable mais on est également frappé par 3 ordres de faits :

- la diarrhée et les bronchites à répétition qui pourraient évoquer la mucoviscidose s'il n'y avait pas d'autres enfants en bonne santé. (On fera un test à la sueur).
- la répétition de cette anémie d'allure hémolytique avec son érythroblastose mais, qui ne saurait être responsable de l'atteinte rénale (il n'y a jamais eu d'hémoglobinurie). On attend le résultat du myelogramme.
- Le diagnostic de maladie de Moschcowitz a été évoqué mais il n'y a pas de signes neurologiques, le taux des plaquettes n'est pas très abaissé et dans cette affection l'atteinte rénale se manifeste plus volontiers par une anurie."

Un traitement symptomatique est institué :

- 5 crèmes de riz de 160 g. au lait Pennac ;
- Perfusion de 400 cc de sérum glucosé isotonique ;
  + 100 cc d'eau bidistillée.
- Eau pure à boire.

On recueille les urines de 24 heures pour ionogrammes, dosage de l'urée et osmolarité.

A noter une paracentèse droite.

Le 17 Juillet 1960, l'enfant fait bien meilleure impression, la diarrhée s'est arrêtée.

Le 18 Juillet 1960.

Ionogramme urinaire :

Na : 11 mEq/°/°°
K : 14,7 mEq°/°°
Cl : 22 mEq°/°°
Urée : 4,25 g °/°°
pH : 6,14
RA : 0,87 vol% (0,391 mEq°/°°)
Diurèse = 690 cc
Cryoscopie = 210 mosm
Phosphaturie : 520 mg °/°° (273 mg/24 h)
Calciurie : 18 mg°/°° (9,4 mg/24 heures).
Urogramme
GR = 2140 GB = 7100

Ionogramme sanguin

		Valeurs normales
Résistivité	61,90	68 ohms
pH	7,42	7,35 - 7,45
Hematocrite	24 %	38 - 45 %
Co_3H^-	41,5 vol % (18,5)	58 vol % (26 mEq/litre)
~~Co_3H_2~~	$P_{CO^2} = 28$	~~tension~~ : 45 ~~mm Hg~~
Cl^-	123,3 mEq/L (4,4)	104 mEq / L (3.70 gr.)
Na^+	168 mEq/L	140 mEq / L (3.25 gr.)
K^+	3,04 mEq/L	5 mEq / L (0.20 gr.)
Ca^{++}		5 mEq / L (0.10 gr.)
Protéines	76 gr % (18,5)	16 mEq / L (65 gr.)
Osmolarité	358 mosm	310 milliosmoles
Urée	0,53 gr %	
Glycémie	1,28 gr %	

Le 23 Juillet 1960 : *ionogramme sanguin.*

		Valeurs normales
Résistivité	66,07	68 ohms
pH	7,55	7,35 - 7,45
Hematocrite	31 %	38 - 45 %
Co_3H^-	53,5 vol % (23,8)	58 vol % (26 mEq/litre)
~~Co_3H_2~~	$P_{CO^2} = 28$	~~tension~~ : 45 ~~mm Hg~~
Cl^-	108,4 mEq/L (3,86)	104 mEq / L (3.70 gr.)
Na^+	157 mEq/L	140 mEq / L (3.25 gr.)
K^+	3,43 mEq/L	5 mEq / L (0.20 gr.)
Ca^{++}		5 mEq / L (0.10 gr.)
Protéines	68 gr %	16 mEq / L (65 gr.)
Osmolarité	328 mosm	310 milliosmoles
Urée	0,18 gr %	
Glycémie	0,73 gr %	

Le 25 Juillet 1960 (Docteur *Gilly*)

"Du point de vue biologique et clinique l'amélioration continue puisque l'urée atteint maintenant le chiffre normal de 0,18 °/°° (l'état de conscience est parfait) mais il n'en reste pas moins que l'hypotrophie considérable, l'intensité des troubles métaboliques, le retard moteur (tient à peine sa tête) la qualité insuffisante de l'UIV, les poussées de fièvre initiales, la pneumopathie elle-même ne nous permettent pas de parler de guérison."

On demande donc de nouveaux examens : Electrophorèse, bactériologie des urines, cystographie et nouvelle UIV, enfin et à cause de l'hyperosmolarité un EEG sera pratiqué.

Le 26 Juillet 1960. Ionogramme sanguin (Perfusion arrêtée le 23/7/1960.

		Valeurs normales
Résistivité	65,25	68 ohms
pH	7,44	7,35 - 7,45
Hematocrite	30 %	38 - 45 %
Co_3H^-	61,5 vol % (27,4)	58 vol % (26 mEq/litre)
~~Co_3H_2~~ P_{CO^2} = 41		~~tension~~ : 45 ~~mm Hg~~
Cl^-	102 mEq/L (3,63)	104 mEq/L (3.70 gr.)
Na^+	158 mEq/L	140 mEq/L (3.25 gr.)
K^+	3,2 mEq/L	5 mEq/L (0.20 gr.)
Ca^{++}		5 mEq/L (0.10 gr.)
Protéines	74 g % (18)	16 mEq/L (65 gr.)
Osmolarité	338 mosm	310 milliosmoles
Urée	0,31 g °/°°	
Glycémie	0,78 g °/°°	

Ionogramme urinaire (sans perfusion)

Na = 16 mEq°/°°
K = 25 mEq°/°°
Cl = 11 mEq°/°°
Urée = 12g°/°°
RA = 0,842 vol% (0,378 mEq °/°°)
PH = 5,9
Diurèse : 180 cc (12 heures)
325 cc (24 heures).

Le 27 Juillet 1960 (Docteur *François*)

Ce qui frappe chez cette enfant c'est, d'une part, la persistance d'une hyperosmolarité et d'une hypernatrémie dès qu'on arrête la perfusion, contrastant avec la faible osmolarité urinaire, et, d'autre part, l'aggravation de l'état neurologique imputable à l'hypernatrémie prolongée.

Chimie Urinaire

Albumine = 0,10 g

Sucre = 0

Acétone = 0

Urogramme :

GR = 610 GB = 3400

Le 29 Juillet 1960 (Docteur *François*)

La cystographie n'a pas montré d'anomalies vésicales ou urétrales. Il n'y a pas d'autre diagnostic possible que celui de *diabète insipide néphrogénique* occulte puisqu'il n'existe ni polyurie ni polydipsie apparente.

Dans cette première période qui s'étend sur les trois semaines que nous venons de voir nous avons pu noter :

1° *Un état fébrile permanent ;* avec clochers à 39° et 40° qui ne seront expliqués ni par l'état pulmonaire, ni par l'état oto-rhino-laryngologique, ni par les recherches bactériologiques faites dans le sang et dans les urines.

2° *Un mauvais état général.*

L'enfant frappe par sa pâleur, elle vomit volontiers, elle refuse de s'alimenter et de boire, les selles sont plutôt rares, la peau est sèche, le poids est stationnaire. Elle tousse, et il existe une pneumopathie gauche qui sera rapidement résolutive sous l'influence des antibiotiques. En dehors des périodes où la perfusion est nécessaire, elle reçoit l'alimentation variée correspondant à son âge.

3° Enfin, progressivement, en même temps que le retard pondéral s'accentue, on assiste à une *régression psychomotrice :* l'enfant est somnolente, ne s'intéresse plus à son entourage, ne s'amuse plus ne sourit pas, ne se tient plus debout seule, et finalement ne tient plus sa tête qui est ballante.

L'EEG fait le 29/7/1960 montre des anomalies sous la forme d'une importante activité rapide à 18-20 c/s témoin d'un processus encéphalopathique diffus (Dr *Courjon*).

ETUDE BIOLOGIQUE

I- *Electrolytes plasmatiques*

Les 9 ionogrammes pratiqués dans le sang révèlent tous une hyperélectrolytémie.

L'osmolarité oscille de 328 à 397 mosm par litre ; la natrémie de 152 à 184 mEq par litre ; la chlorémie de 104 à 134 mEq par litre; la kaliémie reste normale de 3,04 à 5,8 mEq par litre.

La réserve alcaline, abaissée au début, s'est rapidement normalisée en fonction de la réhydratation.

2- *Elimination urinaire de l'eau et des électrolytes.*

a) La diurèse, en dehors de toute perfusion, oscille autour de 325 cm3, ce qui a paru normal au moins en valeur absolue.

b) La densité urinaire autour de 1001 est faible.

c) La concentration en électrolytes de l'urine a toujours été faible : le taux de sodium est de 11 à 16 mEq°/°° ; l'élimination urinaire quotidienne était de 5 à 8 mEq/24 h. avec un régime pauvre en sel ; et surtout l'osmolarité urinaire a toujours été inférieure à 210 mosm/l. même pour un chiffre d'osmolarité plasmatique atteignant 397 mosm. Par la suite ces chiffres seront encore inférieurs.

d) L'épreuve de Carter et Robbins complétée par l'injection de pitressine, a permis de mettre en évidence l'impossibilité de toute antidiurèse (cf schéma n° 1 et 2).

Cette première épreuve très importante, permet d'affirmer que le trouble de la concentration urinaire est sous la dépendance d'une insensibilité du tube rénal à l'ADH.

En résumé :

1° une hyperélectrolytémie permanente

2° contrastant avec une osmolarité urinaire anormalement basse.

3° Une incapacité à réduire la diurèse après perfusion de sérum salé hypertonique à 25/1000, comme après injection de 10 millièmes d'unités de post-hypophyse.

4° Une rétention de sel.

3- *Exploration rénale*

Les urines sont claires ; il existe une albuminurie permanente à 0,10, 0,15 g par litre ; l'examen cytologique est normal. Le compte d'Addis a montré : 2000 hématies/minute et 7000 leucocytes/minute.

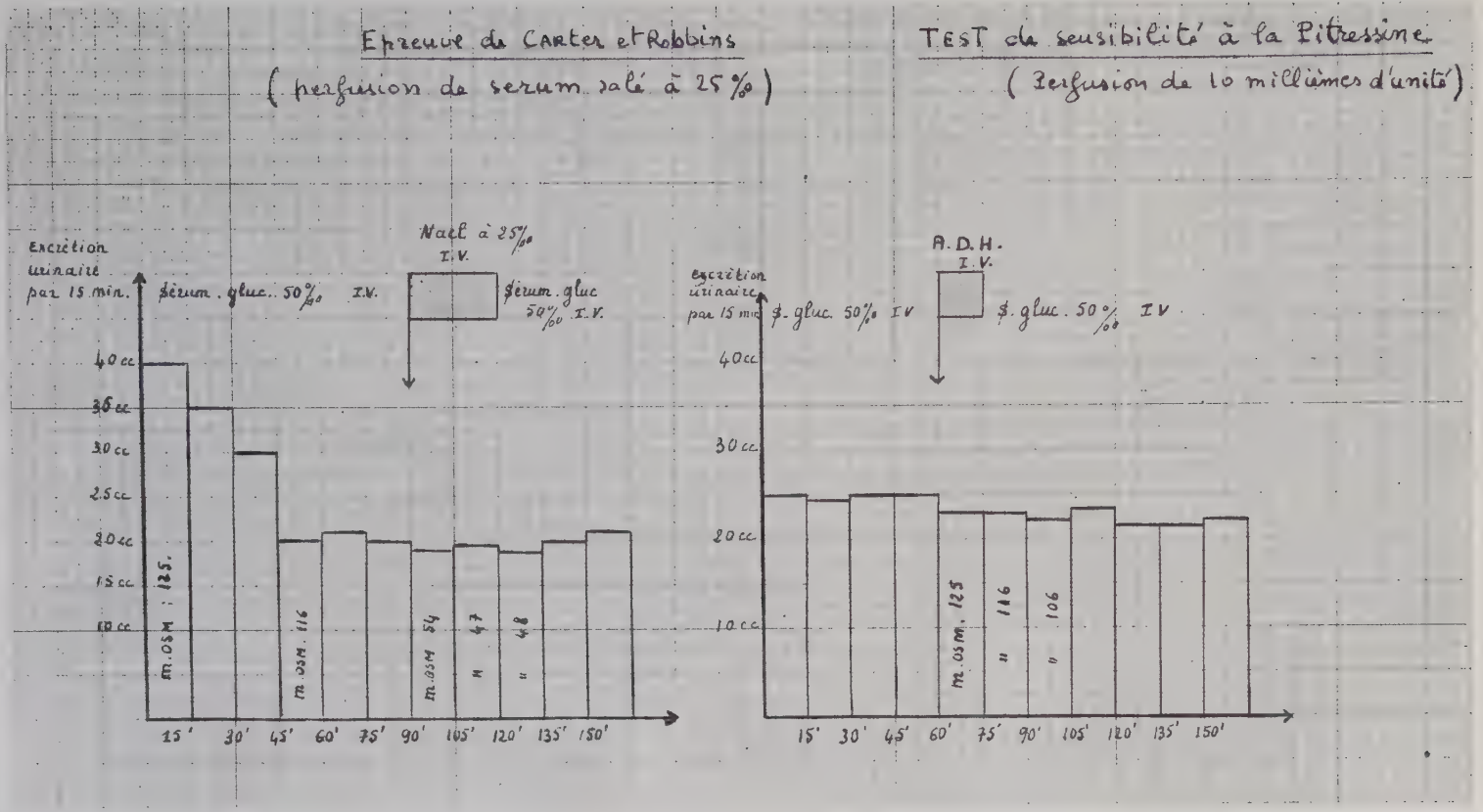
L'azotémie élevée au début s'est rapidement normalisée. La concentration uréique urinaire, la clearance à la créatinine sont à des chiffres normaux.

Le tube proximal parait intact : calcémie, phosphorémie, calciurie, phosphaturie et aminoacidurie sont trouvées à plusieurs reprises à des chiffres normaux ; il n'a jamais été constaté de corps réducteurs dans les urines.

Le tube distal fut étudié dans son fonctionnement par deux épreuves :

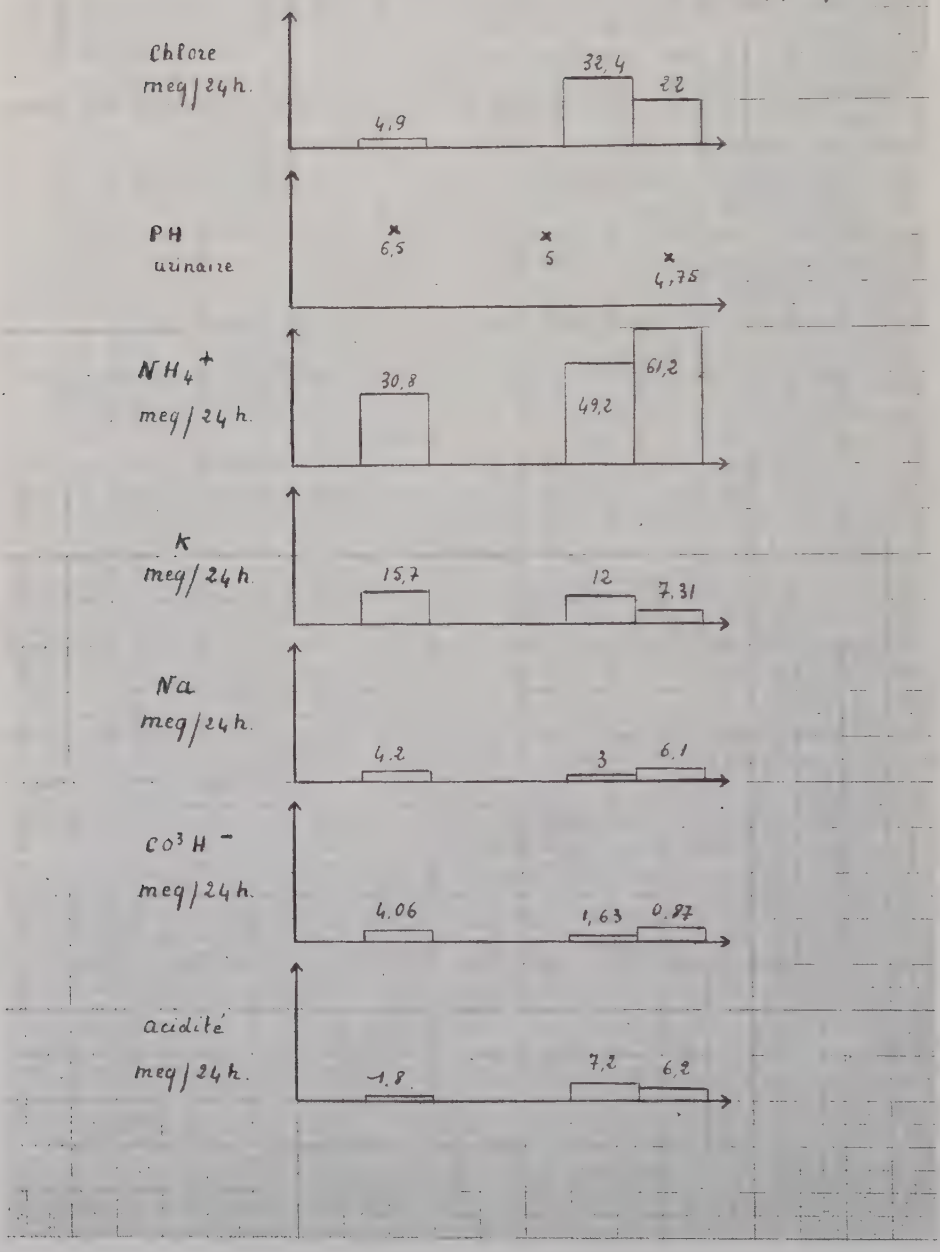
a) l'épreuve d'acidification au CLNH4 (20 mEq par kg de poids et par jour pendant 5 jours). La réponse est en tous points normale (cf schéma n° 3).

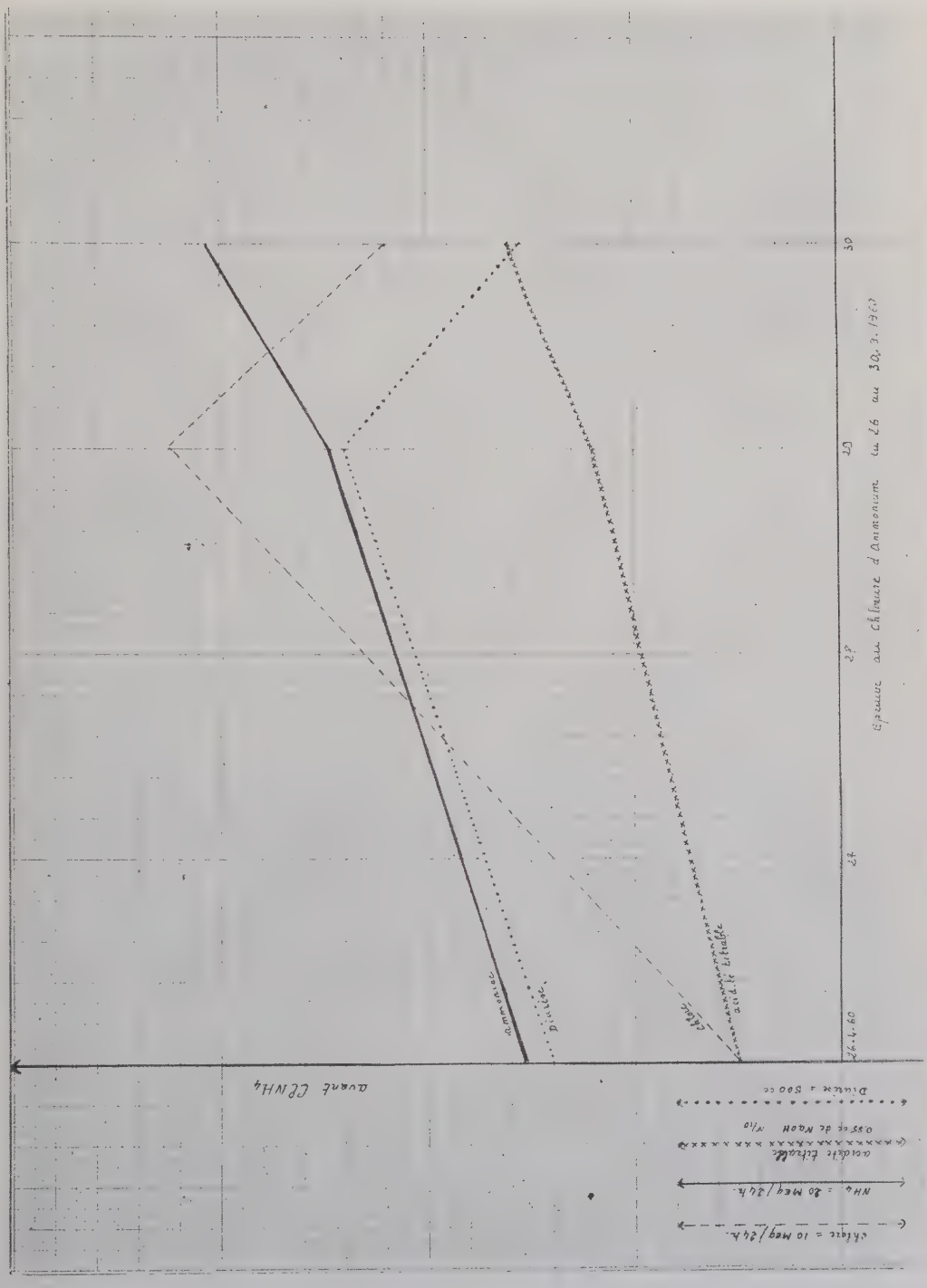
b) l'épreuve au Diamox a été réalisée selon la méthode de Kaye (250 mg de Diamox). Le but de cette épreuve est en bloquant l'anhydrase carbonique, de déclencher une fuite des bicarbonates et du sodium. Dans notre cas, la réponse est normale (cf schéma n° 3).

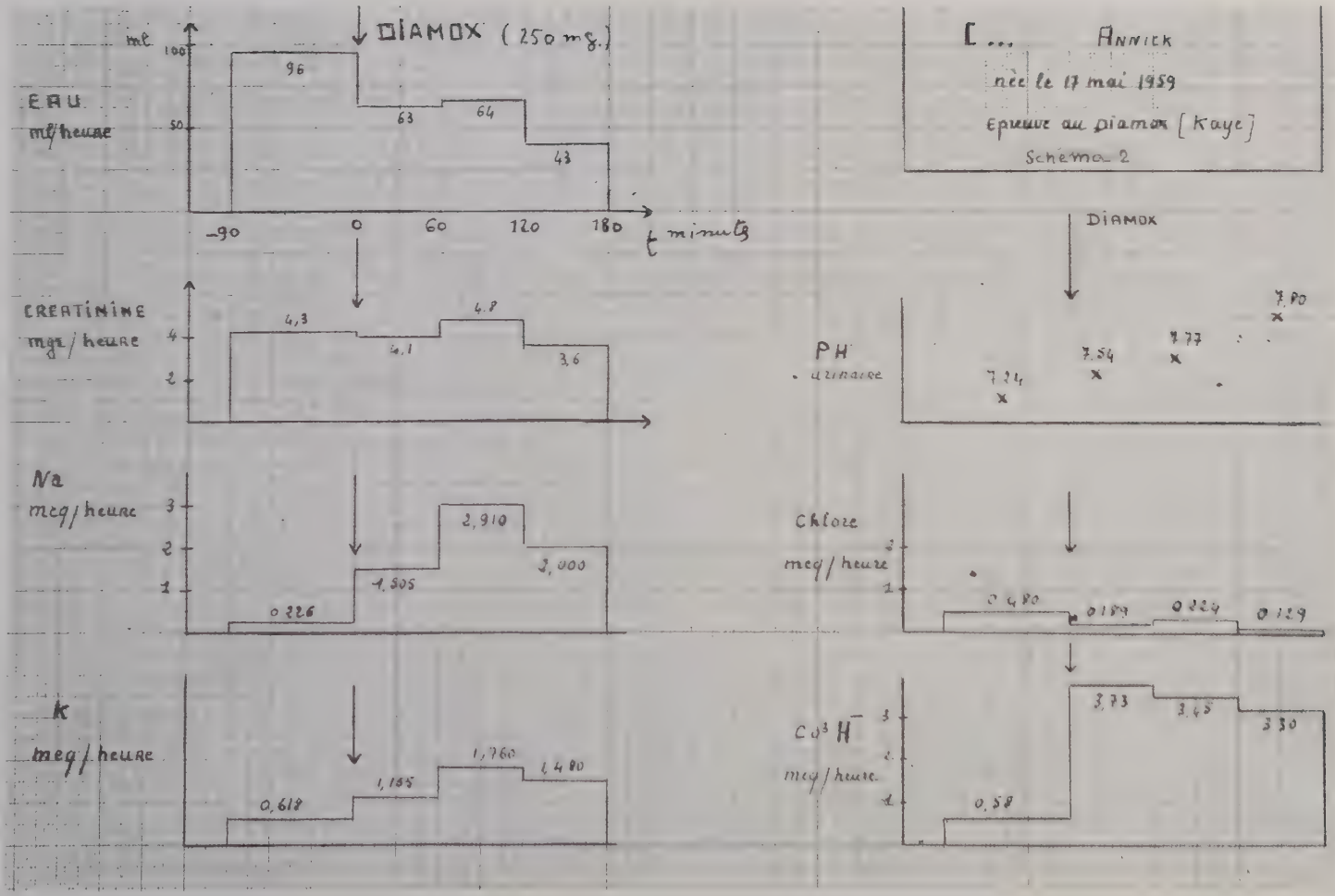

Epreuve de CARTER et ROBBINS
(perfusion de serum salé à 25 %)
TEST de sensibilité à la Pitressine
(Perfusion de 10 millièmes d'unité)
Excrétion urinaire par 15 min.
Sérum. gluc. 50 % IV
NaCl à 25 %
I.V.
Sérum. gluc 50 % I.V.
40 cc
30 cc
25 cc
20 cc
15 cc
10 cc
m.osm. 125
m.osm. 116
m.osm. 54
" 47
" 48
15' 30' 45' 60' 75' 90' 105' 120' 135' 150'
excrétion urinaire par 15 mn
$. gluc. 50 % IV
A.D.H.
I.V.
$. gluc. 50 % IV
40 cc
30 cc
20 cc
10 cc
m.osm. 125
" 116
" 106
15' 30' 45' 60' 75' 90' 105' 120' 135' 150'

- Epreuve au $ClNH_4$

Schéma 1. 1 g. 50 / 24 h = [100 meq / m² / 24 h]




Epreuve au Chlorure d'Ammonium du 26 au 30.3.1960
26.4.60
28
29
30
avant ClNH4
ammoniac
Urée
Urée + acide citrique
Urée + acide citrique
Distance à 800 cc
0,05 cc de NaOH N/10
acidité titrable
NH4 = 80 Meq/24h
chlorure = 10 Meq/24h


DIAMOX (250 mg.)
ml
100
50
EAU
ml/heure
96
63
64
43
-90
0
60
120
180
t minutes
[... ANNICK
née le 17 mai 1959
Epreuve au diamox [Kaye]
Schema 2
CREATININE
mgr/heure
4
2
4,3
4,1
4,8
3,6
DIAMOX
PH
urinaire
7,90
7,77
7,54
7,24
Na
meq/heure
3
2
1
0,226
1,505
2,910
2,000
Chlore
meq/heure
2
1
0,480
0,189
0,224
0,129
K
meq/heure
0,618
1,155
1,760
1,480
CO3H⁻
meq/heure
3
2
1
0,58
3,73
3,45
3,30

Enfin l'étude des voies excrétrices : absence permanente de bactériurie, mais leucocyturie modérée. La cystographie (Dr L. *Durand*) ne montra pas d'anomalie vésicale ou uréthrale, et pas de résidu vésical après miction. Les UIV montrèrent une fonction et une morphologie rénales tout à fait normales.

4- *Troubles métaboliques associés*

a) l'électrophorèse du sang a montré une légère élevation des alpha 2 et des gamma globulines contrastant avec l'absence de toute notion d'hépatité dans les antécédents.

b) A noter que le cholestérol et la lipémie sont à des taux légèrement élevés et que le sérum est signalé comme lactescent.
17-8-60 cholestérol 2 g 60, sérum lactescent, lipémie 8 gr/l.

NB.- De tels faits (a et b) sont signalés dans plusieurs observations de diabète insipide néphrogénique.

5- *Exploration hormonale*

Aldostéronurie et corticoïdes urinaires ont été trouvés normaux.

6- *Autres enquêtes*

Osseuses (radiographies osseuses, radiographies du crâne, radiographies lombaires sans préparation) ;
Oculaires (fond d'oeil, lampe à fente) ;
Hématologiques (sang périphérique, moelle osseuse) ;
Tests à la sueur ; tous ces examens furent absolument normaux.

Enquête familiale

Une épreuve de diurèse osmotique au mannitol a été pratiquée chez les parents. Elle a été particulièrement mal supportée par la mère (céphalées, deshydratation, soif, vomissements) et s'est accompagnée d'une importante polyurie d'urines très diluées, malgré une hydropénie antérieure de 18 heures. Peut-être a-t-on révélé ainsi un trouble latent de concentration urinaire ? Ce serait un argument en faveur du caractère héréditaire du diabète insipide néphrogénique. Rappelons qu'il y a 3 autres garçons tous en excellente santé.

Evolution et traitement

Le diagnostic admis de diabète insipide occulte par insensibilité du tube rénal à l'ADH, le traitement diététique classique a été institué chez cette enfant. Il consiste à apporter le maximum d'eau et à donner un régime qui ne laisse que le minimum de résidu osmotique, qui n'apporte que le minimum de protéines utiles, mais qui soit caloriquement suffisant. L'enfant reçu initaliement 2,800 l, puis 2 l par 24 heures, réparties de façon continue jour et nuit. Comme lait on utilisa le lait déchloruré Pennac et le lait de femme, l'enfant re-

cevant 5 repas par jour (2 Pennac, 1 repas de légumes, viande- fromage, 2 biberons de lait de femme), le reste de la ration quotidienne étant représenté par de l'eau simple ou de l'eau sucrée.

L'absorption d'une quantité aussi importante nécessita l'alimentation par gavage. Les résultats de ce traitement diététique se jugent sur :

- la fièvre qui n'a pas réapparu depuis.
- le développement pondéral et statural : le poids est passé en 4 mois de 7,300 kg à 9,750 kg ; la taille de 71,5 cm à 80 cm.
- le développement moteur : l'enfant tient à nouveau sa tête, se tient assise, se tient debout et recommence à marcher.
- le développement psychique : elle sourit, s'intéresse, s'amuse et mange seule. Le niveau psychique, apprécié par les tests, est actuellement celui de l'âge physique. Enfin l'EEG est redevenu rigoureusement normal.
- les troubles biologiques ne sont pas tout à fait corrigés : malgré cet apport liquidien, l'osmolarité reste aux environs de 320-330, la la natrémie entre 145 et 150, la leucocyturie persiste inchangée.

On a essayé pendant un certain temps les injections de post-hypophyse à des doses considérables (une unitépar 24 h), dans le but hypothétique de"forcer" le tube rénal à répondre, mais, au bout d'un certain temps, l'ADH fut mal supportée et dut être arrêtée.

Le 23 Février 1961, l'enfant est adressée à l'isolement en raison d'une varicelle.

Au 5me jour de la maladie est apparu un fait nouveau,l'enfant que l'on devait gaver auparavant s'est mise à boire spontanément 1,500 l et préférentiellement, de l'eau pure ce qui au total représente une ration hydrique de 2,750 l. Malgré cela l'ionogramme sanguin n'est pas sensiblement modifié aussi décide-t-on d'essayer un traitement à l'hydrochlorothiazide (Esidrex 25 mg/jour en 3 prises).

Au bout de 2 jours, le taux de sodium sanguin et l'osmolarité se sont normalisés. Le chlore et le potassium étant tombés au-dessous de la normale on a adjoint du chlorure de potassium après vérification du ionogramme urinaire.

Le Docteur *Frederich* note le 9/4/1961 que l'enfant (2 ans) est maintenant beaucoup plus vive, enjouée, mais qu'elle mange assez mal et vomit régulièrement la bouillie au lait Pennac. Elle boit maintenant spontanément 1,500 l d'eau en plus de sa ration alimentaire.

Sur le plan biologique pour la première fois l'osmolarité du sérum est tombée à la normale (313 mosm) le taux de sodium étant à 143 mEq/L. Le poids plafonne en-dessous de 10 kg.

L'enfant est rendue à sa famille avec une ordonnance comportant Esidrex , chlorure de potassium, régime non salé.

En Février 1962, on a essayé d'interrompre le traitement. Dans les 12 heures qui ont suivies la soif a repris intense (3 litres au lieu de 1 litre) avec vomissements, anorexie, diarrhée, amaigrissement et fièvre.

L'enfant a été revue le 25/6/1963 (4 ans) par le Docteur *François* elle a pris 2,500 kgs et 6 cm en 1 an. Son développement intellectuel est normal. Elle prend régulièrement 1 1/2 comprimé d'Exidrex auquel on adjoint 3 comprimés de chlorure de potassium par jour (3 grammes) en raison de l'ionogramme.

Un tableau récapitulatif figure à la fin de cette observation.

NOUVELLES RECENTES :

L'enfant a été revue le 10 Juin 1964 par le Docteur *Duc* de Roanne Elle a 5 ans et le bilan est le suivant :

1) depuis juillet 1963, date du dernier examen du Pr *François* l'enfant n'a présenté qu'un ou deux accidents fébriles d'origine grippale et d'évolution bénigne, sans la moindre complication.

2) Quant au syndrome fonctionnel de diabète insipide, l'état est identique : la mère signale que l'enfant boit toujours beaucoup et qu'elle a une diurèse qui semble également importante, mais on n'a pas mesuré ni la quantité de liquide absorbé par 24 h. ni la quantité d'urine émise.

Au point de vue développement staturo-pondéral, le développement physique est bon ; l'enfant est toujours un peu maigre, mais elle a toujours eu ce type morphologique. La taille : 105 cm ce qui correspond à 57 mois (elle a actuellement 5 ans). Le poids : 14,500 kg.

4) Au point de vue psychique elle a un développement qui paraît normal. Annick suit une scolarité normale avec les autres enfants de son âge. Le comportement à la maison ne donne aucun souci.

L'examen clinique est entièrement négatif ; la radioscopie pulmonaire normale. Il n'y a ni sucre, ni albumine dans les urines.

Ci-dessous le résultat des examens biologiques :

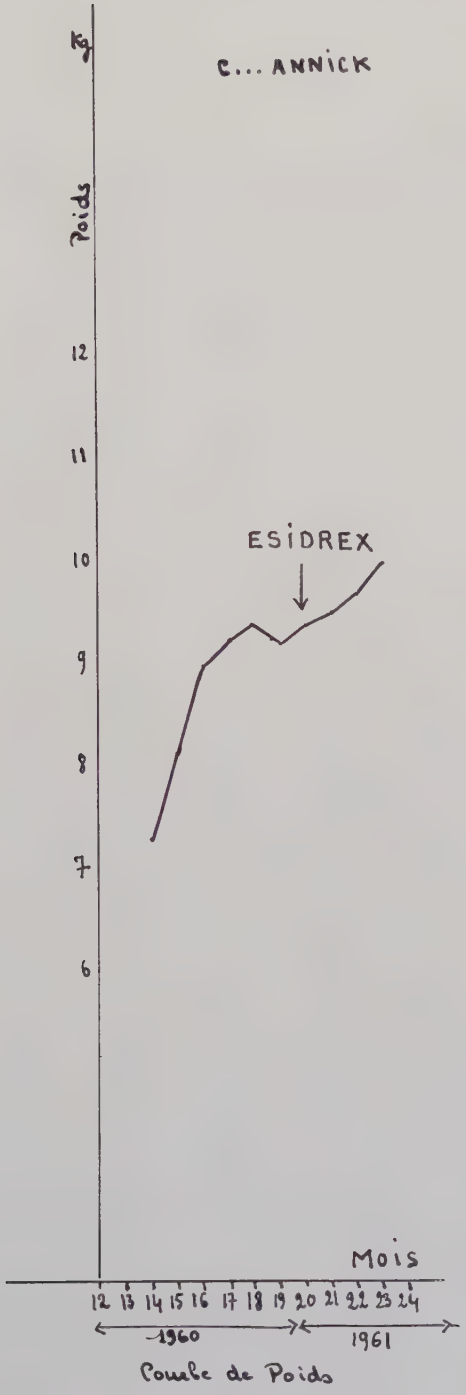
- Ionogramme		mEq/L
R.A. 50 vol.%		23
Chlore 3,90 gr°/°°		110
protéines	76 gr°/°°	18
Na	3,33 gr °/°°	145
K	0,135 gr °/°°	3
total mEq		310
Azotémie	0,15 gr °/°°	
Glycémie	0,80 gr °/°°	

- Ionogramme urinaire	
Chlore	45 mEq/°/°°
Na	20 "
K	39 "
densité	1,005
pH	7
urée	3,50 gr °/°°

Mais il faut noter que ces examens n'ont été fait qu'à 10 h. alors que l'enfant était à jeûn. Et il n'avait pas été possible aux parents de recueillir les urines de 24 h. L'analyse porte donc sur un prélèvement fait le matin de la consultation.

Au point de vue thérapeutique, l'enfant a toujours poursuivi très régulièrement le traitement prescrit en juillet dernier :

3 comprimés de Potassium Logeais 1 g tous les jours.



Courbe de Poids

DATES	kg POIDS	SERUM					APP
		%	g‰	mEq/l.			mosm	LAIT
		HEM	UREE	CI	NA	K	OSMOLARITE	
7. 7. 60	7,280		0,50	132	160	3,5		
8. » »		16	0,79	132	180	3,8	371	
11. » »	7,450							
15. » »	7,200	28	1,79	134	184	5,8	397	
16. » »		25	1,19	128,7	175	4,55	378	
18. » »	7,300	24	0,53	123,3	168	3,04	358	
20. » »		33	0,39	115,5	160	3,34	341	
23. » »	7,500	31	0,18	108,4	157	3,43	328	
26. » »	7,420	30	0,31	102	158	3,2	338	
27. » »		28	0,46	109,5	159	3,72	342	
28. » »		29	0,41	108,4	152	4,55	339	
8. 8. 60	7,500	36	0,10	102	154	3,30	332	
16. » »	8,200	32	0,24	104	150	3,65	334	
25. » »	8,500	30	0,17	104	145	3,30	332	
2. 9. 60		32	0,11	106,7	152	4,05	329	
3. » »								
13. » »	8,900	36	0,26	100	146	4,15	322	
26. » »	9,020	35	0,14	110	149	4,76	335	
29. » »	9,040	34	0,13	112,6	151	4,14	336	
12. 10. 60	9,220	36	0,10	109	148	4,36	332	
26. » »	9,220	37	0,18	108,4	152	3,4	331	
12. 11. 60	9,450							
17. » »	9,400	38	0,10	109,5	148	3,52	331	
22. » »	9,450							
24. » »	9,400							
25. » »		38	0,10	109,5	148	3,52	331	
2. 12. 60								
6. » »	9,380							
12. » »	9,000	39	0,16	111	144	4,68	338	
28. » »	9,250							
30. » »	9,300	39	0,23	111,5	150	4,28	340	
9. 1. 61	9,700							
11. » »	9,500	38	0,24	108	150	3,64	333	
10. 2. 61	9,400	37	0,17	109,5	147	3,64	336	
17. » »	9,450	39	0,26	115,5	147	4,52	339	
22. » »	9,750							
1. 3. 61		37	0,20	116,6	154	3,87	351	
8. » »	9,750							
11. » »	9,950	35	0,19	109,5	145	3,7	334	
15. » »	10,000							
17. » »		42	0,32	96,3	139	3,04	313	
24. » »	9,750	38	0,35	97,1	143	3,17	320	
31. » »	9,900							
6. 4. 61	9,950	38	0,26	102,8	144	3,1	330	
2. 5. 61	10,200	40	0,19	97,1	142	2,8	307	
10. 7. 62	11,500	41	0,21	100	142	2,75	312	
20. 12. 62		42	0,25	102,6	133,5	2,87	295	
25. 6. 63	14,000	40	0,19	103	145	2,8	317,5	

LAIT Pennac : 750 gr. +
LAIT de Femme = 1000 gr. LAIT
Quantité total de liquide 2.800
25 à 30 cal/kg/jour désodé

A partir

LAIT de Femme 500 gr. / jour

LAIT Pennac 500 gr. / jour

APORTS — EAU	URINES — cc/244 VOLUME	DENSITE	pH	mEq/l. Cl	mEq/l. NA	mEq/l. K	DIVERS
							Taille 71 cm ; Cyto Bactériologie ; RA (sang) 33 vol. °/₀
Transusion 100 cc les 12 et 13.			5,36				Albumine : 0,15g°/₀₀ ; GR 2.250.000 plaquettes 132.720
Eau pure sucrée				5,8	3,5	7,2	Calciurie 15 mg/24 h.; urée:15g°/₀₀ Phosphaturie 117 mg 24 h.; Du 12 au 14 Térramycine IM 150 mg.
Perfusion : Glucosé iso : 400 cc Eau Bidis : 480 cc Glucosé iso : 400 cc Eau Bidis : 150 cc Glucosé iso : 400 cc Eau Bidis : 150 cc + 2 K arrêt de la perfusion.	690		6,14	22	11	14,7	RA (sang) 29 vol. °/₀ ; Diarrhée moderée. Legère Hémolyse dans le sérum Coproculture
	325		5,9	11	16	25	Stérogyle 15 : 1 ampoule Calciurie : 9,4 mg / 24 h. Phosphaturie : 273 mg / 24 h.
Eau pure sucrée Glucosé iso : 500 cc Eau Bidis : 150 cc + 2 K Eau pure sucrée	325		5,90	11	16	25	Glycémie 1,39 ; Cyto-Bactériologie EEG. Processus encephalopathique-diffus.
	700 (18 h.)		6,48	10	1	1,7	Electrophorèse du sérum ; legère elevation des α_2 et γ globulines. Hemoculture negative.
12.8.60	1200						Aldosteronurie du 5-8-60: 5µ g/24 h
	1180		6,40	2	1	7,7	Calcemie 90 mg ; Phosphoremie 30 mg;
	750		6,86	9	6	15,8	Phosphatases acides 6 UB ; Tests d'Hemolyse negatifs
	750		6,86	9,10	6	15,8	Compte d'addis : GR 4650 GB 13300
	200		6,43				Aldosteronurie du 30-8-60:2µ g/24 h EEG nettement ameliore.
	800						Taille : 78 cm. Perimètre crânien : 44,5.
	850	1,001	7,26	4	3,04	13,6	
	850						1 injection de Post - Hypophyse de 1 u tous les 2 jours
	400			6,0	3,84	12,20	
	600			12	14,2	20	
	500						
	600			9	8,9	27,3	
750 du 1 au 7	900			8	8,6	19,0	Injection de Post - Hypophyse tous les jours
»	600			14	12,5	31	
300 du 8 au 12	550			11,0	4,8	30,0	
»	550			11	11,8	30	
»	950			50	3,40	13,0	
à partir 5.1.61							
750							
»	600			4	6,2	20	Arrêt de la Post-Hypophyse à la suite d'un choc.
300	700			12	8,5	22	
750							
350							**VARICELLE** Propiocine du 11 au 26.
							ESIDREX (Hydrochlorothiazide) 1 comprime / jour 25 mg
							+ Potassium 250 mg à partir du 19
							2 comprimes de Potassium à partir du 8-4-61; Esidrex 1 comprime 1/2
	260 (12 h.)			28	24	41	Taille 82 cm.
		1,004	6,8	1,75	0,80	0,85	Serum : pH 7,32 ; RA 44 vol. °/₀ ; Proteines 75 g°/₀₀ K glob 4.10.
	1800		7	33	39	15	Glycemie 0,72 ; Calcium 93 mg°/₀₀ Phosphore 43 mg °/₀₀ ; Phosphates 7,7 UB ; T : 98 cm.

Eau pure : 1000 à 1250 cc / jour

1000 à 1500 ml. Spontanément par jour

1000 à 2000 ml. par jour

OBSERVATION N° 8

CAS RAPPORTE PAR WEBER et GAUTIER EN 1961

N.Y., un garçon né le 8 novembre 1958 a été hospitalisé du 8 Mai 1961 jusqu'au 22 Juin 1961 et du 4 Juillet 1961 jusqu'au 10 Juillet 1961.

L'accouchement avait été normal ; son poids de naissance était de 3.100 g., sa taille de 49 cm. Il présentait une fièvre erratique depuis sa naissance. Il n'y avait *pas d'augmentation de la soif* mais on avait constaté qu'il prenait plus facilement de la tisane ou des liquides contenant peu d'électrolytes que du lait ou des repas consistants. Chaque repas était une histoire. Pas de polyurie, deshydratation et constipation fréquentes.

A six mois, il eut une méningite à méningocoques qui fut traitée pendant plusieurs mois avec des antibiotiques à cause de la fièvre qui restait élevée. La température demeurait résistante à la thérapeutique. Plus tard, il fut encore hospitalisé deux fois à cause de poussées fébriles et de déshydratation. On constatait l'apparition d'un retard du développement (il ne parlait pas, ni ne marchait). Le développement somatique était à six mois au-dessous des 3% du coefficient de Boston. Sa taille correspondait à l'âge de 3 mois, son poids à l'âge de 1 mois. Par la suite ces chiffres diminuèrent encore davantage -au-dessous de la normale- : à un 1 an sa taille correspondait à l'âge de 8 mois, à 21 mois sa taille était celle d'un enfant de 12 mois. A 2 ans, il fut hospitalisé à cause de l'affection de son frère (diabète insipide néphrogénique).

Il avait un retard important du développement psycho-moteur. L'intelligence correspondait à un âge de 12 à 15 mois,sa taille était de 80 cm et correspondait à un âge de 16 mois,son poids était de 9 kg. Il avait une peau sèche, un turgor à peine diminué,pas de panicule, une langue souvent chargée, une musculature très faible, un coeur et des poumons normaux. Le foie débordait d'un travers de doigt au-dessous des fausses côtes ; la rate restait impalpable ; hyperéflectivité ; microcéphalie (périmètre crânien de 46 cm). Autres examens : valeur sérique, osmolarité et test à la pitressine (voir tableau 1) : sucre, albumine, VS normaux à plusieurs reprises ; osmolarité entre 300 et 370 mosm/l. Il avait atteint au cours du premier examen 387 mosm/l malgré un apport de liquide toutes les 3 heures. La quantité

de liquide ingéré dépassait rarement 1 litre et demi par 24 heures (forme occulte du diabète).

Il refusait l'alimentation solide et vomissait fréquemment. L'apport calorique était insuffisant. Le régime sans sel conduisit quelques fois à la normalisation de la température ; on commença une thérapeutique à l'hydrochlorothiazide à la dose de 3 x 8 mg/24 heures (50 mg/M2/24 h.). Le 30 Mai 1961, alors qu'on donnait du lait de vache à l'enfant, un certain nombre d'examens (ionogramme, poids, diurèse), furent demandés avant et pendant le traitement. On observa une diminution du poids, une diminution du volume d'urine et dans l'heure d'après la 2me dose d'hydrochlorothiazide une augmentation de l'os molarité urinaire jusqu'à 515 mosm. L'élimination totale osmolaire Na, Cl et K était augmentée.

Dans le sang, on constata une diminution de l'osmolarité du Na, Cl et K et une augmentation de la réserve alcaline. Pas d'influence sur le tableau clinique : Anorexie et soif modérée ; son comportement psychique était anormal ; on remarquait une hypotonie musculaire et une courbe de poids stable. Un régime sans sel provoqua encore une diminution de l'osmolarité sérique et le développement passager d'une alcalose hypochlorémique et hypokaliémique malgré un apport suffisant de jus d'orange et l'amélioration des transaminases. La numération formule était normale. Il fut à nouveau hospitalisé en juillet pour une angine fébrile. Son poids avait diminué à cause du refus de l'alimentation et des vomissements ; on fut obligé de le nourrir par sonde ou par perfusion.

A 28 mois, sa taille correspondait à un âge de 16 mois, son poids de 9.700 g. à un âge de 9 mois. Il présentait une hypotonie musculaire. La marche n'était possible qu'avec soutien. Ses mimiques étaient pauvres et stéréotypées. Il ne mâchait pas du tout les solides, et était incapable de porter la timbale à sa bouche. Il n'articulait aucun mot et imitait seulement quelques bruits et ne superposait pas plusieurs cubes. Le périmètre crânien était de 47,02 cm.

Cas N.Y. né le 8.11.1958

SERUM mEq/L.					APPORTS LIQUIDES	URINES				
						ml/24h	mosm/24h	mEq/24h		
	Cl	Na	K	osmolarité		Diurèse	osmolarité	Cl	Na	K
avant	120	180	5	325	2300 ml/24h	784	162,9	16,7	178	29,1
après Hydrochlorothiazide	112	160	4	310		659	207,6	33,2	26,2	36,1

Tableau 1

En conclusion, nourrisson de sexe masculin chez lequel on a fait le diagnostic de diabète insipide, seulement à l'âge de 2 ans, à cause de l'absence de soif.

Il a été constaté un retard de développement intellectuel moteur et somatique assez grave. Le traitement diététique fut difficile du fait de l'absence de soif et d'une anorexie marquée. L'hydrochlorothiazide diminue la perte de l'eau par le rein et améliore le chimisme sanguin.

L'auteur a suivi N.Y. jusqu'à septembre 1963. Son développement mental, psycho-moteur, staturo-pondéral était nettement retardé, mais son état s'était amélioré comparé à ce qu'il était avant le traitement à l'hydrochlorothiazide. Le traitement à l'hydrochlorothiazide a été intérrompu pendant une année environ, car il semblait avoir certains inconvénien ts (suspicion de lésion hépatique, très mauvais appétit, grande hypotonie musculaire, peut-être due à une déplétion potassique, bien qu'il ait été impossible d'en mettre d'autres signes en évidence). Depuis 6 mois environ, le traitement a été repris à raison de faibles doses 3 x par semaine plus un régime sans sel, ce qui permet une bonne économie d'eau.

Pour l'auteur, il est bien évident que le diabète insipide néphrogénique persiste toute la vie et que tout arrêt de traitement diurétique le fait réapparaître dans toute son intensité avec les inconvénients que cela comporte.

(Professeur *E. Gautier,* le 11/3/1964).

AUTEUR	FAMILLE	PERIODE NEO-NATALE	AGE HOSPITALISATION ET SIGNES CLINIQUE	EXAMENS ET SIGNES BIOLOGIQUES	EVOLUTION	TRAITEMENT
William et Mac Donald 1953-1955 ♂ R.S. Poids de naissance : 3.500		Au 10ème jour : vomissements. Anorexie. θ erratique Constipation Déshydratation Cyanose Ni Polydipsie Ni Polyurie	4 mois ½ ← + Pneumopathie	iono sanguin Na = 168 mEq/L. Cl = 133 Hct = 30% d = 1004-1010 Leucocytose avec Lymphocytose Excrétion azotée journalière > à la normale Na = 174 Cl = 133 Hct = 37%	1 an P = 5570 T = 69 Hypotonie Anorexie. Constipation Déshydratation. 1 an ½ Soif intense θ ↘ ; P ↗ ; EG bon Hypotonie. anorex. Constip. 20 mois P = 6420 T = 72 ← 2 ans 27 mois †	Antibiotiques : sans effet sur la Σ 2 l / 24 h (½ lait, ½ eau) jour et nuit
NB : La déshydratation modifiait les clearances rénales. Relation entre natrémie et chlorémie et d. urinaire ou concentr. urin. de Na ou Cl. Examen post-mortem : incapacité fonctionnelle initiale de la partie distale du tube urinifère à répondre à l'ADH.						
Ellborg et Forssman 1955 ♂ 1 cas sporadique	0	Vomissements et constipation. Pas de Polydipsie Retard Statuo-pondéral et psycho-moteur	Du 2ème mois au 24ème mois θ élevée intermittente persistante avec clochers à 40° 1 an P = 7.500 g 2 ans P = 8.980 g	Diurèse 2.700 UIV : ε dilatation des bassinets et des uretères avec mauvaise imprégnation.	6 ans Soif intense depuis longtemps QI = 67	
Gautier et Prader 1956 ♂ E.R. Pds naissance : 3.500	0	Sein pendant 2 mois puis mixte et artificiel. 2 mois = sourit. 2 mois ½ : P = 4350 3 mois = θ pdt 10 jours (culi-) 6 mois = P = 5200 T = 65 ne s'assied pas. 0 dents 10 mois Boit avidement 1000 à 1900 cc vif, rieur, affectueux 1ère dent	6 mois adressée pour état fébrile. θ = 40° Hypotrophie. Déshydratation. Pyodermie. Discret rachitisme. Hypotonie m. Hyperréflectivité. Sonde gastrique pour faire boire l'enfant. 12 mois P = 6000 T = 69,5 ne tient pas assis. Hypotonie gén. θ irrégulière. Bronchites. varicelle.	iono sanguin Cl = 121 mEq/L. Na = 166 " Diurèse = 600 d = 1002-1003 Hypoprotéinémie Epreuve soif : d ≤ 1012 diurèse inchangée θ ↗ déshydratation Test à la pitressine → d ≤ 1005. EEG : perturb. gen. de moy. gravité. 15 et 16 mois Lait acidifié Poids ↗ Epreuve soif : d ≤ 1013 17 mois P = 7.160 T = 73 s'assied. Tient debout avec appui Hypotonie m. Déshydrat. θ. Hyperelectrolytémie EEG Décharge. paroxy. gen. Pas de retard psycho. mot 18 mois ½ Renvoyé chylu 1,7 litre (200 g lait) Reg : sans sel. 21 mois Soif intense 2 litres (H_2O et jus d'orange) θ 37 EG meilleur P = 8.800 retard âge osseux marche avec appui Hypotonie m. Babinski + à droite iono sanguin presque normal.	3 h. après chimisme presque normal. θ → 37 en quelques heures. Alb + cyl. hyal. et gran. Leucocytes. Sueurs profuses : Na élevé (dans la salive aussi) K normal.	Lait Pennac. réhydratation massive. 1700 cc sol. Lévulose. Lait Pennac Critère le + simple d'efficacité θ = 37°

Watticz Loeb Bellens et van Geffel 1957 ♂ F.J.N.	mère DIN 2 oncles † à quelques mois	Sein 5 semaines ∅ persistante, inexpliquée, avec cloches. Oedème paupières face dos. pieds Prise P. exagérée. Anémie. Présence cyl. gran. dans les urines. 1 an | apparition spontanée Soif. intense	2ème mois pour ... Examens P = 4.100 Pâle adynamique. Sueurs profuses. ∅ 38°4 ; TA = 6 ; anémie : 3.10⁶ G.R. ; Leucocytose : 3.10⁴ GB ; (71% PN neutro) alb : traces. 7 ans | PAS DE RETARD STATURO-PONDERAL NI PSYCHOMOTEUR. (Traité avec Thiazides)	iono sanguin : Cl = 115 mEq/L Na = 155 " Acidose urée 1,8 gr. impossibilité de concentrer les urines. Test à la pitressine = intégrité des fonctions rénales et surrén.	Rétrocession totale et rapide des signes cliniques et biochimiques 5ème mois absence soif Pas de retard psycho. moteur Fragilité de l'équilibre.	AB efficaces sur infection surajoutée 0 sur Σ ← Supplément H_2O important Lait pauvre en électrolytes H_2O = 1700 cc (Jour et nuit)
Polacek 1958 ♀ Pds naissance : 2.850 T : 49 cm		Réanimation 30 mm. Au sein 2 mois puis lait de vache → vomissements Refuse de boire et vomit si on la force. Pds stationnaire.	5ème mois "Toxicose" ∅ : 39°5 P : 4280 Déshydratation aigüe	Na et Cl ↗ N non prot. ↗ Cholestérol ↗ d : 1000 - 1004 Dosage pitressine	7 ans Retard psycho. moteur de 6 à 12 mois d ≤ 1006 Polydipsie	AB : effet nul Amélioration EG et ∅ avec thé sucré. aggravation avec lait de vache. Perfusion sérum glucosé main lait maternel dilué par moitié avec du thé sucré. Amélioration EG ∅ plus lente.
Lelong Alagille Gentil Chaon 1960 ♂ D.C. Pds naissance : 4.100	mère présente des anomalies voisines	allaitement artificiel Poids ne remonte pas 8ème jour ∅ apparaît 10ème j ∅ : 38°4 Perte Poids = 500 g. quitte maternité ∅ 39° P = 3.850 10 mois P = 5.900 Développement global en retard de 3 mois.	2 mois : appétit médiocre quelques rejets. Constipation » progressive Poids ∅ irrégulière. Inexpliquée. P = 3200 T = 56 cm Hypotrophie Absence de soif. 11 mois P = 5.900 T = 66 14 mois P = 6.675	Hyperélectrolytémie (Cl : 120 ; Na : 160) Polyurie relative Concentration urin. des électrolytes très faible 99. doit l'apport sel. Test à la sueur (Cl : 139 ; Na : 156) Ponction biopsie Foie : négative Carter et Robbins + pitressine = 0 18 mois P = 9770 T = 79,5 Dyspepsies fréquentes avec perte de poids chaque fois. On donne du sel. marche. 2 ans ½ P = 10.400 T = 86 cm	2 mois ½ : Diarrhée modérée → déshydratation (RA ↘) Hyperélectrolytémie persiste. Diurèse est abondante (Na = 13 mEq/L.) 7 mois P = 4000 7 à 10 mois n'est jamais assoiffé. refuse de boire ∅ ↗ ; Cl. 120 ; Na = 160 ; d = 1002 Diurèse ↗.	AB effet nul Suppl. H_2O glucosée Perfusion 3 jours solution hypotonique Lait sans sel + supplém. d'H_2O (700 à 1200 ml) Régime pauvre en électrolytes. Supplément H_2O jour et nuit (sonde) 2 litres / 24 heures.

François Gilly Duc Humbert 1961 ♀ A.C. Pds naissance: 3000	0	née 3 semaines avant terme. nourrie au sein pdt 2 mois puis lait artificiel. 3 mois θ à 40° Diarrhée pendant 48h. 6 mois : P: 5.800 se tient assise. 7 mois au 12 mois: répétitions d'épisodes fébriles. Diarrhée et vomissements. Pds stationnaire alb : 0,15 g/L. Hypernatrémie Hypochlorémie. 13 mois Hospitalisé à Reanne θ 39°. 40° Diarrhée et pneumopathie.	13 mois P: 7.280 T = 71,5 cm Se tient debout etat psychique normal etat fébrile avec parfois θ = 39°. 40° EG mauvais refus de s'alimenter et de boire. Pneumopathie. Progressivement regression psychomotrice.	iono sanguin : osmolarité 340-397 mosm Na = 132-184 mEq/L. Cl = 104-130 mEq/L. albuminurie à 0,15 g/L. Diurèse autour de 325 cm³ iono urinaire: osmolarité urin. tjrs < 200 mosm/L. Carter et Robbins et perfusion ADH → ni antidiurèse ni modification d. urin. Etudes des différentes fonctions rénales - Leucocyturie EEG témoin d'un processus encéphalopathique.	Plus de fièvre Mais { osm = 320-330 Na = 145-150 Leucocyturie 17 mois P= 9.500 T= 80 tient à nouveau sa tête, se tient assise, recommence à marcher. niveau psychique est celui de l'âge physique. 21 mois : P= 9.700 varicelle Boit spontanément H_2O pure 22 mois : Exidrex 1 comp. + ClK puis 1 comp ½ + 3K iono sanguin normal. 23 mois : P= 10.200 T= 82 3 ans : P= 11,5 T= 92 4 ans : P= 14 T= 98	Perfusion glucosé iso. et eau bidistillée : 500 cc Appt liquide 2500 puis 2 litres/24h. jour et nuit Pernac (500) et lait de femme (500). 5 repas/jour gavage.
Weber et Gautier 1961 ♂ N.Y. Poids naissance: 3.100 T = 49 cm	un frère D.I.N	Fièvre erratique Ni polydipsie Ni polyurie Anorexie Constipation 6 mois Méningite à méningo. Tt: AB des mois à cause θ P → 1 mois T → 3 mois < 3 prozentile Poussées fébriles Déshydratation. 1 an → T → 8 mois 11 mois T → 12 mois Retard développement moteur et somatique assez grave.	2 ans (Découverte DIN chez son père) Retard développement psycho. moteur. QI → 12 à 15 mois P = 9 kg T = 80 cm Peau sèche et rugueuse. musculature faible Hyperréflectivité Microcéphalie. PC = 46 cm Absence de soif anorexie aux solides vomissements fréquents	Hyperélectrolytémie osm : 300 et 390 mosm malgré offre de liquide toutes les 3 heures. iono sanguin : ↘ osm. Na. Cl. K ↗ R.A. toujours soif modérée anorexie Hypotonie P. stable.	Parfois θ 37° 2 ans et 7 mois 28 mois = P. 9.700 → 8 mois T → 16 mois Hypotonique. Nimique pauvre. qq bruits. ne superpose pas les cubes. PC = 47 angine	Liquides ne dépassent pas 1 litre ½ / 24h. de sel Exidrex 3×8 mg/24h. ↗ élimination totale osmolaire 163 → 208 ↘ perte H_2O avec régime sans sel peut → Alcalose Hypo Cl et Na. Perfusion. gavage

CHAPITRE III

LE DIABETE INSIPIDE NEPHROGENIQUE OCCULTE DU NOURRISSON

A - *Signes cliniques*

Leur date d'apparition est assez variable, entre quelques jours et 3 mois. Dans la moitié des cas, elle suit d'assez près le sevrage de l'allaitement maternel.

Pour les autres, la précocité du début semble coïncider avec une alimentation artificielle dès la naissance.

Dans la forme classique, le début est variable entre 9 et 10 mois avec déjà au moment du sevrage des troubles digestifs.

Donc la forme occulte apparaît beaucoup plus précocement parfois dès la naissance : la chute de poids physiologique est accentuée, la remontée ne se fait pas ou très lentement et la fièvre apparaît.

Schématiquement la clinique correspond à la forme classique :

1) *une fièvre chronique,* sans aucun type, avec des clochers fébriles à 39°-40° c inexpliqués. C'est un signe constant qui égare longtemps le diagnostic.

2) *des vomissements,* parfois simples rejets ;

3) *une constipation* opiniâtre ;

4) *l'absence ou l'arrêt* de développement pondéro-statural, souvent un amaigrissement progressif, c'est aussi un signe constant ; le retard est parfois très important. Ainsi N.Y... avait à 6 mois un retard pondéral de 5 mois et statural de

3 mois, à 2 ans il pesait 9 kg et mesurait 80 cm. C'est un signe qui s'accorde assez bien avec le manque d'appétit.

5) *une hypotrophie* avec un mauvais état général, une hypotonie musculaire prononcée et des réflexes vifs ; parfois des signes de rachitisme, une anémie normochrome.

6) *Un état de déshydratation chronique* avec parfois un épisode de déshydratation aigüe, qu'un interrogatoire soigneux, permettra de ne pas prendre pour un syndrome banal, car il a suffi de trop peu de choses pour le déclencher.

Ce peut être aussi une crise convulsive généralisée due à la déshydratation . De plus les EEG montrent souvent des anomalies témoins d'un processus encéphalopathique diffus. C'est aussi, en dehors de tout épisode aigu des signes d'hydratation médiocre, les lèvres et la peau sont sèches, les yeux sont cernés, la langue est chargée, le turgor de mauvais aloi.

7) *Un retard psycho-moteur* parfois très impressionnant mais il s'agissait d'une microcéphalie dans le cas de N.Y...

Dans le cas de la petite Annick C. en même temps que le retard pondéral s'accentuait, on assistait à une régression psychomotrice : l'enfant ne souriait plus et ne se tenait plus debout.

Dans l'ensemble ces enfants ont un retard modéré grâce au traitement.

8) Une anorexie : ces enfants refusent de s'alimenter et de boire. C'est souvent une "histoire" pour leur faire prendre leur biberon. Le fait paradoxal est évidemment cette absence de soif qui contraste avec le comportement "affamé" de la forme classique. Notons qu'il peut y avoir tous les degrés d'intensité depuis l'anorexique jusqu'au nourrisson qui prend une quantité journalière presque normale de liquide.

En fait, c'est le groupement des symptômes qui oriente le diagnostic.

Une bonne orientation peut être donnée aussi par une histoire familiale. Qu'une *hyperosmolarité plasmatique* soit trouvée et le diagnostic est à notre portée.

B- *Signes biologiques*

I- L'ionogramme plasmatique montre des chiffres particulièrement éloquents : l'osmolarité oscille entre 300 et 400 mosm/l avec un chiffre moyen de 370 mosm/l ; la natrémie entre 140 et 190 mEq/l avec un chiffre moyen de 165 mEq/l.

La chlorémie entre 100 et 160 mEq/l avec un chiffre moyen de 125 mEq/l ; la Kaliémie reste dans les limites de la normale.

La RA n'est abaissée qu'au moment des accès de déshydratation.

Cette hyperélectrolytémie considérable doit faire penser au diabète insipide néphrogénique.

II - Elimination urinaire de l'eau et des électrolytes

Si la soif manque ou n'est pas satisfaite, il est clair que le volume des urines sera trop peu modifié pour attirer l'attention.

a) *la diurèse* du nourrisson normal de moins de 1 an, varie de 60 à 500 cc par 24 heures alors que sa ration hydrique varie de 60 à 1000 cc environ. Entre 2 mois et 1 an la diurèse normale se situe entre 400 et 500 cc alors que la ration hydrique varie de 700 à 1000 cc. Habituellement on retrouve 1/3 de l'eau ingérée dans l'urine.

Dans le cas de Christian D., la diurèse n'a jamais été normale comparée à l'état d'hydratation médiocre et à l'hypertonie plasmatique. On peut parler de polyurie relative. Il existe aussi une polyurie chez Roger E. et R.S. Elle apparaît chez la petite Annick C. un mois après son hospitalisation, à l'âge de 14 mois avec un régime désodé comportant 2 litres de liquide.

En fait elle apparaissait aussi dès le début de façon relative par rapport à la déshydratation. En somme, la polyurie existe et il suffit d'une réhydratation correcte pour la voir apparaître dans toute son intensité. Nous insisterons donc pour dire que ce diabète insipide est "faussement occulte" car d'une part la diurèse est trop importante chez

ces enfants déshydratés et d'autre part la polyurie apparaît toujours nettement sous perfusion.

La densité urinaire reste faible de 1000 à 1007.

b) *la concentration en électrolytes de l'urine* a toujours été faible : le taux de sodium varie entre 6 et 18 mEq°/°° et ceci quelque soit l'apport de sel. L'osmolarité urinaire a toujours été inférieure à 210 mosm/l même pour un chiffre d'osmolarité plasmatique atteignant 397 mosm/l. Cette diminution persistant à *l'épreuve de soif, à l'injection de sérum salé hypertonique* (épreuve de Carter et Robbins) et à *l'injection de Pitressine.*

L'épreuve de soif est *dangereuse.* Elle confirme l'impossibilité de réduire le volume et d'augmenter la densité de l'urine. L'épreuve de Carter et Robbins permet d'objectiver le non-fonctionnement du *système osmo-récepteur hypothalamus-rein.* Le principe basé sur les expériences de Verney en est simple : il s'agit de provoquer une anti-diurèse par l'effet d'une solution salée hypertonique à 25% par voie veineuse. Elle est très dangereuse chez le nourrisson.

c) l'injection de Pitressine (1 millième d'unités/kg/)apporte la certitude, puisque la non réponse signe l'insensibilité du tubule rénal, caractéristique du diabète insipide néphrogénique. Son intérêt est donc considérable (les inhibitions sériques de la pitressine sont exceptionnelles). Chez le nourrisson le diagnostic peut être porté simplement par *comparaison entre l'osmolarité sanguine et l'osmolarité urinaire complétée par le test de résistance à la pitressine* ou par des dosages d'ADH sériques ou urinaires.

d) L'épreuve de charge en sel montre une difficulté particulière à l'élimination du ClNa.

En résumé :

1) Une hyperélectrolytémie plasmatique contrastant avec une osmolarité urinaire anormalement basse.

2) Une polyurie relative.

3) Une urine de faible densité de façon constante.

4) Une incapacité à réduire la diurèse après perfusion de sérum salé hypertonique comme après *injection de pitressine.*

5) Une rétention de sel au régime ajouté.

III - L'exploration rénale montre des fonctions normales ou subnormales : il est fréquent de trouver une élévation modérée de l'azotémie, une baisse des clearances, une mauvaise imprégnation à l'UIV avec parfois dilatation du bassinet et de la vessie. Mais ces modifications variables et irrégulières, contrastent avec un culot urinaire normal ou presque. De tels faits sont habituels au cours du diabète insipide néphrogénique *(Clément, Gautier, Prader, Gautier-Simpkiss, Linneweh, Macdonald).* Ils s'expliqueraient par le retentissement de la déshydratation sur le fonctionnement rénal *(Calcagno).* Donc du point de vue rénal atteinte de la fonction de concentration des urines et absence de réponse à l'hormone antidiurétique.

IV- Exploration hormonale

On observe des taux normaux ou élevés de Pitressine dans l'urine. Elle n'est pas inactivée plus rapidement chez ces sujets que chez les sujets normaux. L'aldostéronurie s'est révélée normale. Les corticoïdes urinaires sont normaux.

V - Troubles métaboliques associés.

Il a été constaté :

a) une hyperlipidémie avec hypercholestérolémie

b) une hyperprotidémie modérée.

L'élévation des alpha 2 et des gamma-globulines avec des tests de floculation légèrement positifs apparaissant plus mystérieux.

Le métabolisme phosphocalcique n'a offert aucune anomalie. Le squelette, les taux plasmatiques et urinaires du calcium et du phosphore ont toujours été normaux. Pas de néphrocalcinose radiologiquement.

VI- Le test à la sueur est souvent pathologique, anormalement riche en électrolytes et cette anomalie qui persiste même lorsqu'on réduit l'hyperélectrolytémie fait évoquer la mucoviscidose.

En somme cette forme diffère de la forme classique sur le plan biologique par une diurèse normale au moins en valeur absolue au lieu d'une polyurie facile à mettre en évidence.

C- *Diagnostic positif*

Devant une fièvre inexpliquée apparue *peu de temps* après la naissance, avec vomissements et constipation chez un nourrisson *hypotrophique* en mauvais état général chez lequel on n'a pas remarqué de soif anormale, deux examens de routine permettent de porter le diagnostic : *l'ionogramme* sanguin et l'ionogramme urinaire qui montrent un trouble de la fonction rénale de concentration de l'urine avec une hyperélectrolytémie et hypernatrémie autour de 160 mEq/l contrastant avec une osmolarité urinaire faible, inférieure à 210 mosm/l. *Un test physiologique*, le test de sensibilité à la pitressine signe l'insensibilité du tubule rénal. Son intérêt est donc considérable. La technique consiste au préalable à provoquer une diurèse aqueuse par perfusion de sérum glucosé. La diurèse n'est pas modifiée par l'injection de 10 millième d'unités de Post-hypophyse.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel du diabète insipide néphrogénique occulte est difficile.

L'hypotrophie, les manifestations fébriles et les vomissements, le retard de croissance conduisent à beaucoup de diagnostics d'autant plus que la déshydratation peut retentir sur le rein et modifier quelque peu les signes cliniques.

Devant des signes de deshydratation avec hyperélectrolytémie on *élimine rapidement :*

- une erreur diététique (carence alimentaire)
- une histoire digestive (pouvant entrainer une grosse dépletion potassique).
- une affection O.R.L. (otite)
- une mucoviscidose.

Et c'est avant tout à la *Néphrite intersticielle* (cytobactériologie culot urinaire) qu'il faut penser chez le nourrisson mais pyelo-néphrite et cystite peuvent venir compliquer un diabète insipide.

La leucocyturie est généralement importante. Une hématurie microscopique associée discrète est possible et sans caractère "glomérulaire" péjoratif. Cette pyelo-néphrite doit faire rechercher une malformation congénitale (des reins, reins polykystiques, hydronéphrose) et des voies excrétrices.

Si *l'urographie intraveineuse* n'est pas possible en cas d'insuffisance rénale on en est réduit à faire une cystographie mictionnelle qui ne permettra de déceler qu'une éventuelle maladie du col de la vessie.

- *L'hypoplasie rénale bilatérale* est à éliminer sur des chiffres d'urée qui sont habituellement normaux dans le diabète insipide néphrogénique occulte (l'hyperazotémie n'a de valeur que si l'état d'hydratation est satisfaisant.

- *La néphronophtise* mais la polyurodipsie est constante et la protéinurie fréquente.

- *Les autres tubulopathies* sont faciles à éliminer :

a) syndrome DeToni, Debré, Fanconi.

b) Acidose hyperchlorémique idiopathique ou secondaire à une pyélite ascendante.

c) l'hypercalcémie idiopathique ou liée à une hypervitaminose D.

Une mention particulière doit être faite pour les états de carence potassique. (Néphrite intersticielle, tubulopathies, origine nutritionnelle, syndrome de Conn).

Ainsi, après avoir fait l'étude des différentes fonctions rénales et voies excrétrices on est amené à éliminer :

le diabète insipide occulte d'origine centrale pour pouvoir porter le diagnostic de *Diabète insipide néphrogénique* (test à la Pitressine, dosages de la pitressine et tests de sensibilité à la pitressine pour dépister les formes mineures).

... *occulte* puisque la soif est absente et que la polyurie demande à être mise en évidence.

Il faut insister sur le fait que bien souvent le diagnostic reste douteux et que outre la preuve de l'intégrité des voies excrétrices, il serait nécessaire d'apporter la preuve de l'intégrité du rein par biopsie.

E - *Physiopathologie*

Le diabète insipide néphrogénique occulte existe-t-il ?

Il semble d'après les observations qu'il y ait une forme occulte vraie avec une absence de soif certaine, et des formes plus ou moins bâtardes, les parents n'ayant pas fait attention aux cris de ces nourrissons qui se "jettent" sur la prise d'eau supplémentaire qu'on leur propose ce qui a pour effet de faire apparaître une polyurie qui ne demandait qu'à s'extérioriser.

Dans le cas des formes avec absence de soif, on note qu'il faut souvent gaver ces enfants pour leur donner l'eau supplémentaire dont ils ont besoin.

Deux faits sont à expliquer : l'absence de soif pendant la première partie de l'évolution et son apparition ultérieure entre 10 mois et 2 ans. L'hypothèse d'une immaturité du centre de la soif a été proposée par *Fanconi, Gautier, Prader* et pour *Lelong* "' elle s'insèrerait volontiers dans ce que nous savons de la lente maturation des différents centres dont l'encéphale est le siège. Elle a en outre le mérite de rendre compte de la même absence paradoxale de la soif chez certains enfants dans les premiers mois ayant un diabète insipide pitresso-sensible familial, et de n'être donc pas uniquement valable pour le seul diabète insipide néphrogénique. Elle n'est également pas incompatible avec les âges très variables auxquels est notée la soif dans les dif-

férentes observations. Cette hypothèse n'a malheureusement pas encore été vérifiée."

Il faut savoir premièrement que la valeur de la charge osmotique présentée à l'ultra filtre glomérulaire rapporté au kg/poids est plus élevée chez les enfants malgré l'anabolisme. Ceci peut expliquer l'impossibilité pour les enfants atteints de diabète insipide néphrogénique d'avoir un régime normal riche en déchets osmolaires. Deuxièmement les enfants ne contrôlent pas leur boisson et peuvent avoir besoin plus d'eau qu'on ne leur en offre. Ces enfants sont à la merci d'un zèle intempestif. Troisièmement, l'hyperosmolarité chronique peut déprimer la sensation de soif *(Linneweh et Buchborn ; O'Doherty, N.J., Rosser V. et Slater R.J.)*.

L'hyperosmolarité extra-cellulaire a pour effet : de mobiliser une certaine quantité d'eau du compartiment intracellulaire créant une déshydratation intra-cellulaire généralisée, d'exciter les osmo-récepteurs qui eux-mêmes déclenchent normalement la soif et la sécrétion de l'ADH.

D'après *Lestradet,* si pour un motif particulier, le centre de la soif est insensible à cet appel, ou du moins, moins sensible que normalement, le besoin d'eau n'apparaîtra pas. Ce n'est que pour des chiffres de sodium sanguin de l'ordre de 160 à 170 mEq/l. que la soif d'ailleurs imparfaite se manifestera. Cette absence de soif, en dépit d'une osmolarité extra cellulaire élevée, a été observée expérimentalement par *Stevenson, Welt et Orloff* chez des rats ayant subi une altération médiane de l'hypothalamus. *Engtrom* et *Liebman* ont décrit un phénomène semblable chez un enfant ayant de façon chronique 161 mEq/l. de sodium et une absence complète de soif. L'absence de conservation de l'eau par le rein, associée à l'absence de soif créant ce que *Fanconi* a décrit sous le nom de diabète insipide occulte peut donner lieu à des altérations cérébrales se traduisant cliniquement par de la fièvre, un retard psycho-moteur parfaitement étudié par *Gautier et Prader et par Wattiez, Loeb*

et collaborateurs. Cette insensibilité du centre de la soif peut être comme le suggère *Gautier et Prader* le fait d'une immaturité passagère capable de se corriger spontanément au bout de quelques mois. Il n'est pas non plus impensable qu'une hyperélectrolytémie quelque peu prolongée, induite par une insuffisance d'apport d'eau chez un petit enfant incapable de réclamer puisse perturber le centre de la soif au même titre que les autres centres cérébraux.

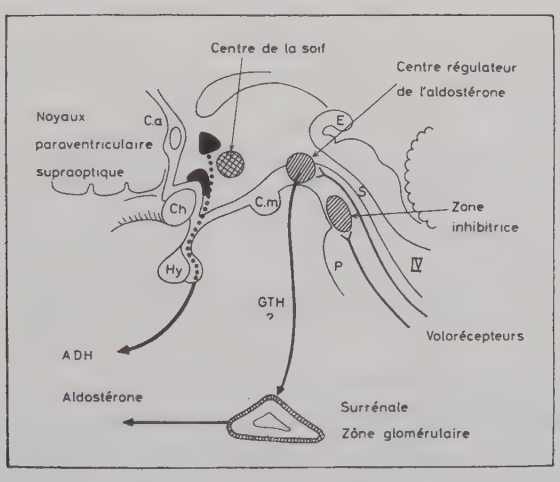
En fait il existe toutes les transitions entre la forme typique et le diabète insipide néphrogénique occulte et la survenue de la soif à des périodes de plus en plus tardives permettrait de décrire toute une série de formes intermédiaires.

Donc la raison qui explique pourquoi ces enfants font si facilement de la fièvre avec déshydratation, semble être due à une diminution du volume du liquide extra-cellulaire car même quand les enfants sont apparemment bien hydratés leur volume de LEC est inférieur à la normale et une nouvelle réduction de celui-ci dépasse aussitôt le seuil critique. En rapport avec cela, un pourcentage élevé de mortalité dû à une fièvre inexpliquée a été trouvé dans les familles atteintes de diabète insipide néphrogénique. L'association d'un volume de LEC au-dessous de la normale et d'une hyperosmolarité peut aussi expliquer pourquoi ces malades sont exposés à une intoxication hydrique quand la réhydratation est tentée. En suivant l'amélioration clinique sous l'effet de la thérapeutique des dérivés thiazide on note une petite réduction du liquide extra-cellulaire et une beaucoup plus importante des liquides totaux, mais ce dernier point sera étudié à propos du traitement.

Il est évident que pour qu'apparaisse la recherche de l'eau doit également intervenir le cortex cérébral, et l'on ne s'étonne pas qu'une lésion corticale amène une réduction de l'apport hydrique si le trouble de la conscience empêche la soif de s'exprimer. (Dr *Godard* - Genève).

Bernheim, Larbre, Bertrand, Germain et Nicolas, rappelent, à propos de deux cas de craniopharyngiomes chez l'enfant, les travaux de *Pasqualini* et collaborateurs montrant que, chez des diabètes insipides vrais, après six heures de restriction liquidienne, l'administration d'hormone anti-diurétique supprime la sensation de soif dans 7 cas sur 12. Il leur semble, qu'à côté de son action rénale, l'hormone post-hypophysaire pourrait agir soit sur une redistribution de l'eau dans le corps, soit directement sur le centre de la soif. Nous verrons à propos du traitement que cette hypothèse est aussi celle de *J.A. Mangos.*

Cependant avant d'aborder ce sujet, nous estimons nécessaire de revoir quelques éléments de physiologie rénale afin de mieux comprendre les facteurs de variation du métabolisme de l'eau et du sel.



Coupe sagittale de l'hypothalamus

(schématique). Rapports anatomiques : Ch = chiasma optique, Hy = hypophyse, C.m. = corps mamillaires, P = protubérance annulaire, E = épiphyse, C.a. = commissure antérieure.

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

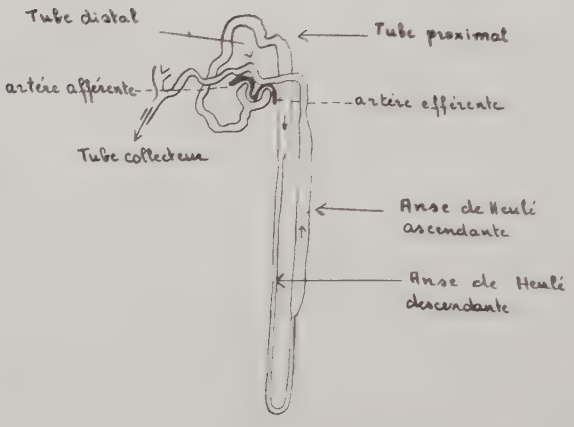


Schéma 1.- L'unité fonctionnelle appelée néphron.

- *Les mécanismes d'excrétion rénale de l'eau et du sel.*

- le glomérule élabore un ultrat-filtrat iso-osmotique au plasma renfermant toutes les substances diffusibles. Son volume est considérable puisque évalué à 110-130 cc/m in/ 1.73 m2 S.C.

- *Au niveau du segment proximal,* s'opère surtout la réabsorption des substances diffusibles (sucres, ions minéraux...) l'eau ne fait que suivre en fonction des lois de l'osmose. Il s'agit d'une réabsorption iso-osmotique ; elle est fixe, dans le langage de *Smith* c'est la réabsorption obligatoire.

On admet aujourd'hui avec *Pitts* la succession de deux phénomènes distincts : (schéma 2).

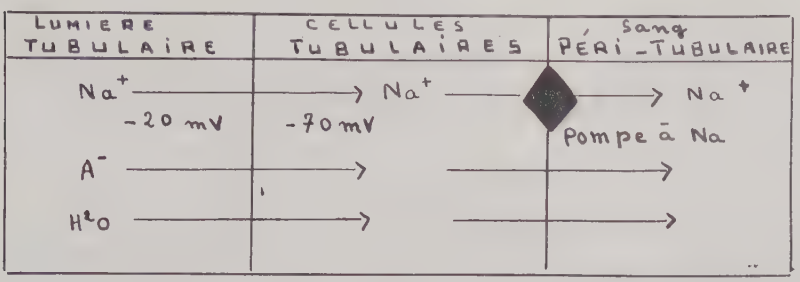


Schéma 2 - la réabsorption tubulaire du Na +

1/ Passage du cation Na + par un phénomène purement physique le long d'un gradient électro-négatif.

2/ L'extrusion du cation Na + vers l'atmosphère péritubulaire par un processus dans lequel intervient une "pompe à sodium".

Suivant la loi générale du "quantum" hydro-électrolytique indissociable, 7,2 ml de H2O et 1 mEq d'anion (A-) accompagnent la migration de 1 mEq de Na+. Le taux de réabsorption proximale de l'eau et du sel ne peut s'abaisser au-dessous de 80% de la quantité filtrée : c'est la réabsorption "obligatoire". Le tube proximal s'avère le lieu d'action privilégié de la plupart des diurétiques, lesquels inhibent temporairement la réabsorption du sodium ce qui provoque une diurèse osmotique.

Ainsi quand la préurine atteint le tube distal 80 à 85% de son volume initial ont disparu. Cette réabsorption siège dans le tube proximal et probablement aussi dans la branche descendante de l'anse de Hemlé.

- A l'entrée du tube distal,

La pré-urine est donc iso-osmotique, c'est une urine en quelque sorte primitive encore considérablement diluée. Son débit pour 1.73 m2 est d'environ 18-20 cc/min.

C'est en traversant la *partie distale* qu'elle va se concentrer à son volume définitif grâce à une considérable réabsorption d'eau qui se réalise sous l'effet de l'hormone post-hypophysaire. Cette réabsorption facultative en rapport avec les besoins hydriques de l'organisme siège dans le tube distal et le tube collecteur (recherches par micro-ponction du néphron du rat).

Ce mécanisme résulte de l'action de l'hormone antidiurétique hypophysaire. Il semble que le cortex surrénalien sécrète une hormone antagoniste de cette dernière, donc stimulant la diurèse. La réabsorption normale résulterait de l'intervention de ces deux hormones.

Finalement on aboutit à une urine définitive, à un débit d'environ 1 à 2 cc/min, hypertonique dans les conditions habituelles. Mais débit et osmolarité varient en fonction de l'osmolarité du milieu intérieur.

I - *Variation de la diurèse hydrique*

Abstraction faite de l'intervention des facteurs hormonaux, on doit souligner que la diurèse hydrique dépend étroitement des variations de l'osmolarité urinaire, du degré de charge osmotique de l'urine primitive qui a franchi le tube proximal. Un adulte en bonne santé, se nourrissant normalement, excrète 500 à 600 mosm de soluté/m2/24 h et une diurèse minima de 350-450 ml/m2/24 h. Mais la capacité de concentration des reins dépend également des concentrations osmolaires respectives de l'urée et des autres solutés, si ce rapport

$$\frac{\text{C. osm. autres solutés}}{\text{C. osm urée}}$$

approche 0,35, les reins sont capables de n'excréter que 0,7 ml d'eau par mosm. (densité : 1030). Si le rapport reste très inférieur à 0,35, la diurèse peut facilement atteindre 1,5 ml par mosmM.

II - *Les facteurs de variations et le contrôle hormonal du métabolisme de l'eau et du sel.*

Ces facteurs sont de 2 ordres :

1° Hémodynamiques et osmotiques :

- la tension artérielle générale,
- le flux sanguin médullaire,
- le taux de filtration glomérulaire,
- la valeur de la charge osmotique présentée à l'ultrafiltre glomérulaire.

2° Hormonaux :

La régulation hormonale du métabolisme de l'eau et du sel fait appel à un double circuit "feed-back".

Une élévation de l'osmolarité extra-cellulaire provoque la sensation de soif et une sécrétion d'ADH dont le rôle le plus général est d'augmenter la diffusion passive de l'eau à travers les membranes biologiques, hémi-perméables. Il semble que le point d'impact rénal de l'ADH soit le tube distal, le tube collecteur et probablement aussi la branche descendante de l'anse de Hemlé. Grâce à cette hormone se trouve réalisée la réabsorption "facultative" de l'eau

Pour Smith la régulation osmotique aurait lieu d'après le schéma suivant :

- *La production d'une urine hypertonique* est le fait d'une réabsorption facultative d'eau. Réabsorption pure de l'eau et conséquence de l'action de la pitressine.

- *La production d'une urine hypotonique* a lieu en l'absence physiologique ou pathologique de la pitressine. Il existe alors une réabsorption isolée de sel indépendante de la pitressine. L'eau n'est pas réabsorbée : au lieu d'un débit aqueux de 1 cc/min/1.73m2, on trouve 4 à 10 cc/min/1.73m2.

Pour *Brodsky et Rapoport,* la production d'une urine hypotonique serait en partie due à une sécrétion d'eau dans le tube distal.

Mais il faut aussi envisager le rôle du sodium *(Gentil C.)*. Ainsi la polyurie déclenchée par la suppression de la

pitressine est réduite partiellement par le régime sans sel, mais considérablement par les diurétiques ; elle est annulée par la surrénalectomie bilatérale.

L'aldostérone exerce sur le tube distal le contrôle des échanges Na/K, H, NH3 (participation rénale à l'équilibre acide-base). Elle agirait également sur le tube collecteur, la partie descendante de l'anse de Hemlé, voire même sur le tube proximal pour susciter ou favoriser la réabsorption active du sodium.

Une diminution de la masse sanguine et une hypotonie déterminent une sécrétion d'aldostérone qui, à son tour, accélère la réabsorption tubulaire du sodium (schémas 1 et 2).

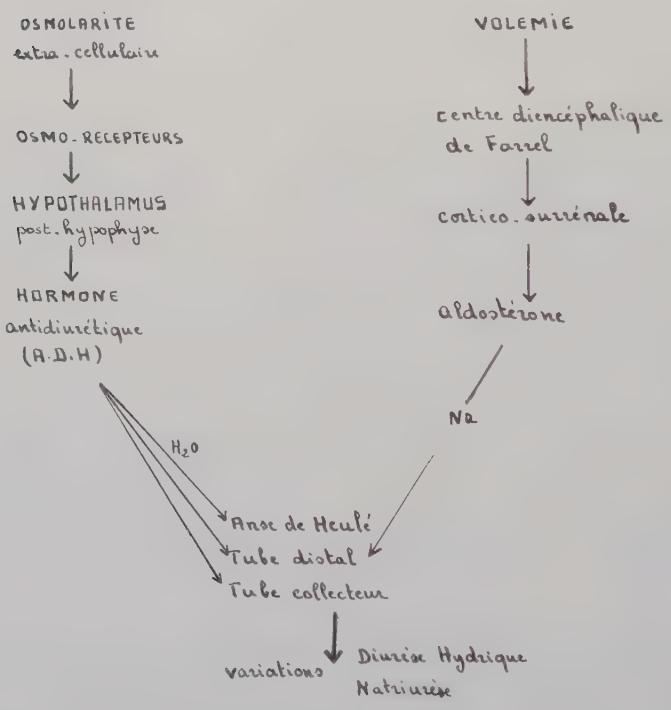


Schéma 1. – le contrôle hormonal

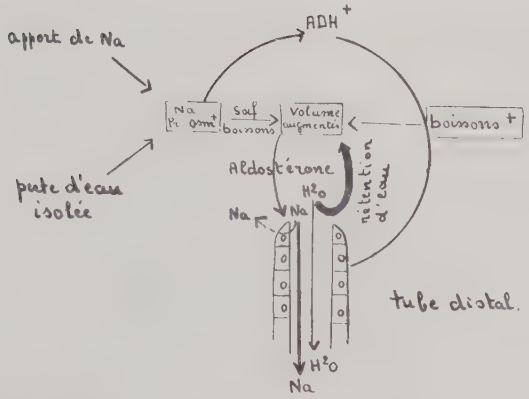


Schéma 2.- Régulation hormonale entraînée par une hypertonie plasmatique (ADH) et une augmentation des volumes extra-cellulaires (aldostérone) d'après Mach.

F - TRAITEMENT

Le traitement consiste à réduire la charge osmotique du régime et à augmenter la quantité d'eau. Chez le nourrisson, le problème est rendu difficile par l'absence fréquente de soif et la nécessité d'assurer un apport protéique suffisant pour la croissance. Sous l'effet du traitement qui comporte des mesures diététiques et l'emploi des diurétiques thiaziques la reprise de la croissance staturo-pondérale est excellente et l'ionogramme plasmatique redevient normal.

En somme, dans le diabète insipide occulte, les mesures thérapeutiques comportent :

- des mesures diététiques : le lait de femme est le meilleur aliment en raison de sa charge osmotique faible (en apport calorique normal, il représente seulement 200 mosm/M2/24 heures de déchets à éliminer par le rein.)

L'essentiel est un apport d'eau aussi large que possible et une réduction du "solute load" rénal (lait dessalé ; alimentation riche en graisses et hydrates de carbone). Aussi longtemps que dure le manque de soif on ne parvient pas

à donner par la bouche suffisamment d'eau pour corriger la déshydratation, qui se manifeste par l'hyperthermie et l'hyperélectrolytémie. Puisque les dangers d'un apport d'eau insuffisant n'ont été que trop clairement démontrés, l'apport d'eau doit être forcé par tous les moyens, par voie parentérale si nécessaire. Dès que la soif est apparue, il faut permettre à l'enfant de la satisfaire et persuader les parents de laisser l'enfant boire autant qu'il le désire. La disparition de la fièvre paraît le critère clinique le plus simple pour juger de l'efficacité du traitement.

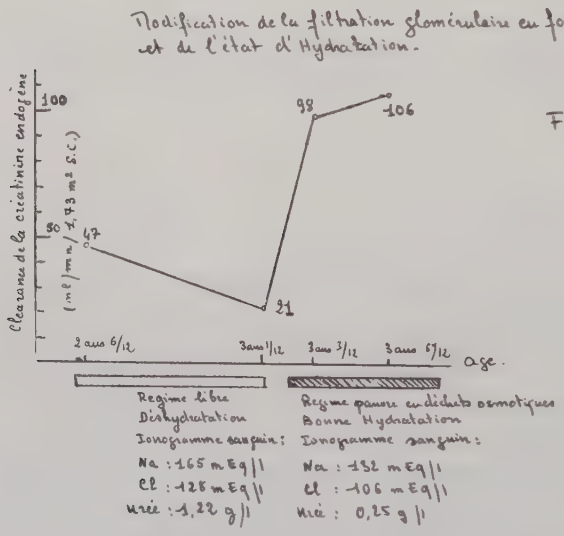


Fig. 1

Influence de la volémie sur la clearance de la créatinine endogène *(Royer, Habib, Mathieu).*

- Un progrès réel a été fait depuis quelques années grâce à l'emploi des salidiurétiques. *J. Crawford, et Gautier* et d'autres auteurs ont montré que le chlorothiazide et mieux encore l'hydrochlorothiazide, outre leur action salidiurétique augmentaient la réabsorption de l'eau libre. Cet effet existe dans le diabète insipide néphrogénique et permet de réduire la diurèse hydrique d'un tiers et parfois davantage.

Ava J. Wolfe et Wm B. Weil, Jr. ont montré que l'hydrochlorothiazide a un effet direct sur la réabsorption de l'eau à partir du tube distal, s'ajoutant à un effet indirect sur la réabsorption dans le tube proximal par suite d'une perte de sel. Le taux de filtration glomérulaire est aussi souvent élévé qu'il est abaissé par la thérapeutique et ne peut de ce fait être responsable de l'effet antidiurétique. Dans la discussion, le Docteur *J.A. Mangos, Madison, Wis,* signale chez un garçon âgé de 4 ans et demi un test à la sueur nettement pathologique qui se normalisa après traitement à l'hydrochlorothiazide. Ils rapportent également un cas de diabète insipide néphrogénique avec absence très nette de soif avant le traitement à l'hydrochlorothiazide. Le malade eu soif pour la première fois de sa vie après 3 semaines de thérapeutique. L'hormone antidiurétique s'est révélée comme un facteur entrant dans le mécanisme de l'absence de soif. L'hypersécrétion de cette hormone pendant la période de l'hypernatrémie et l'augmentation de l'osmolarité du liquide extra cellulaire ont pu être incriminés dans le mécanisme de la suppression de la soif. Quand l'osmolarité du liquide extra-cellulaire redevient normale du fait de la thérapeutique, la réduction synchrone de sécrétion de l'hormone antidiurétique pourrait avoir comme conséquence l'apparition de la soif. Il y a là une théorie plausible pour expliquer l'absence de soif lorsqu'il y a hypernatrémie. C'est une explication valable du diabète insipide occulte jointe chez le nourrisson à la relative immaturité des centres nerveux.

Le Docteur *Wolfe* en réponse à une question du Docteur *Philip :* la concentration urinaire était diminué par l'aldostérone quand cette hormone était employée seule, mais quand elle était associée à l'hydrochlorothiazide la concentration urinaire était plus forte que lorsque l'hydrochlorothiazide était employée seule.

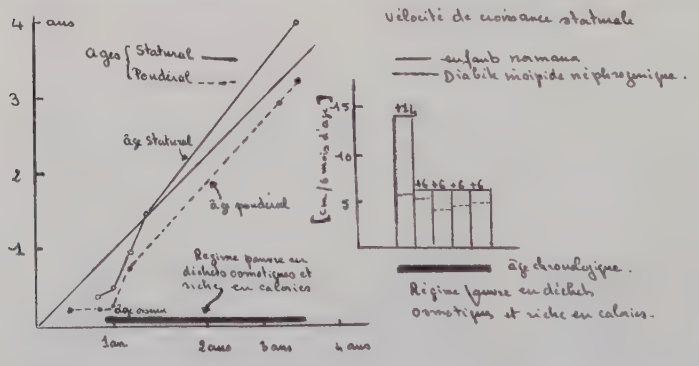
Les doses d'hydrochlorothiazide (Esidrex) à donner par la bouche sont de 50 mg/m2/24 h ou 5mg/kg/24 h, ces doses doivent être réparties 3 fois dans la journée, soit en-

viron 8 à 12 mg à chaque prise. Ce traitement ne peut être fait que sous surveillance médicale étroite en raison des pertes de chlorure de sodium et de potassium qu'il entraîne parfois, d'où la nécessité d'une adjonction de chlorure de potassium au traitement (0,50 à 3g). Certains travaux récents semblent montrer que l'aldactone peut avoir un effet identique d'augmentation de la clearance osmolaire et de la réabsorption de l'eau libre. Une thérapeutique associant l'hydrochlorothiazide et l'aldactone peut être efficace même avec un régime diététique normal.

En résumé, dans le diabète insipide occulte, les mesures thérapeutiques comportent :

- un régime à base de lait de femme dans les premiers mois.
- de lait désodé avec des farines et des lipides ensuite;
- un apport d'eau aussi important qu'on le peut, distribué nuit et jour toutes les trois heures ;
- enfin l'administration d'hydrochlorothiazide.

Nous avons essayé d'interrompre le traitement à l'hydrochlorothiazide dans le cas de notre propre observation, ce qui a entrainé une rechute du syndrome dans toute son intensité et avec tous les inconvénients que cela comporte.



Courbe de croissance d'un diabète insipide néphrogénique montrant le rebond de croissance dès la prescription d'un régime adapté.

Fig. 2

(D'après *Royer, Habib et Mathieu*)

Certains auteurs prétendent que le traitement à l'hydrochlorothiazide perd peu à peu de son effet. Pour *Gautier* cela semble dû non pas à une perte de l'action du salidiurétique l'économie d'eau se maintient), mais à un état trop prononcé de déperdition sodique. En effet, un apport élargi de sodium a aussitôt amélioré l'EG et entrainé une reprise du poids chez les malades traités ainsi. L'hydrochlorothiazide agit :

1° par une action natriurique intense qui corrige l'hyperélectrolytémie puis ,

2° par une diminution de la diurèse parallèlement à une augmentation de l'osmolarité urinaire.

Le traitement est bien supporté et peut être continué longtemps.

Pour certains auteurs l'association hydrochlorothiazide et spirolactone serait plus efficace pour maintenir une électrolytémie normale lorsque les malades n'ont pas de régime diététique.

G - PRONOSTIC

L'évolution spontanée est grevée d'un pronostic fâcheux surtout si ce diabète insipide occulte reste ignoré. Une deshydratation aïgue avec les risques que comporte souvent la réhydratation, une affection intercurrente, peuvent écourter brutalement l'évolution d'un nourrisson en état d'équilibre aussi fragile.

L'arrêt de la croissance staturo-pondérale peut conduire à une extrême hypotrophie ; l'arriération mentale souvent conséquence d'une hypernatrémie prolongée est parfois régressive mais malheureusement peut persister même si un traitement correct est institué.

Il est des cas favorables. Le nourrisson n'a pas d'accidents infectieux ou digestifs aigus ; il pousse mal, mais la soif finit par apparaître et la partie peut être alors gagnée. Il pourra avoir un développement quasi normal.

Chez nos huit petits malades nous avons trouvé en ce qui concerne :

1) *développement staturo-pondéral*

Obs. n° 1 : R.S. est décédé à *27 mois*. Il pesait alors 6420 g. et avait une taille normale de 72 cm. Il avait donc à cette date un gros retard pondéral.

Obs. n° 2 : Pour le cas décrit par *Ellborg et Forssman* tout ce que l'on sait, c'est qu'à 1 an il pesait 7500g et à 2 ans 8.980 g. donc qu'il avait alors un important retard pondéral.

Obs. n° 3 : *E.R.* pesait à 21 mois (1957) 8800 g. et présentait un retard de l'âge osseux. Il a actuellement 10 ans 1/2, pèse 30 kg et mesure 131 cm.

Obs. n° 4 : F.J.N. à 7 ans et demi (Juin 1954) et ne présente aucun retard.

Obs. n° 5 : *Polacek* signale dans sa lettre du mois de Mai 1964 un retard de 6 à 12 mois chez une *fillette* âgée maintenant de 7 ans.

Obs. n° 6 : *Christian D.* a deux ans et demi pesait 10.400g. et mesurait 86 cm. A la date du 8 avril 1964, alors qu'il est âgé de 5 ans et 8 mois il pesait 15.800 g. et mesurait 102 cm. Il a donc un retard toujours important mais le traitement ne semble pas avoir été bien suivi.

Obs. n° 7 : *A.C.* avait à 4 ans (25.6.1963) un retard pondéral de 6 mois. Son poids était alors de 14kg alors qu'à 22 mois date du début du traitement à l'hydrochlorothiazide, il était de 9700 g. (1 comprimé 1/2 d'Esidrex plus trois comprimés de chlorure de potassium). Elle a maintenant 5 ans (8.6.1964) continue toujours son traitement et a un développement staturo-pondéral quasi normal, elle a donc comblé son retard.

Obs. n° 8 : *N.Y.* à 28 mois (fin 1961) pesait 9700 g et mesurait 67 cm ; il s'agit donc d'un retard très important. A 2 ans et 7 mois, il a été mis au traitement à l'Esidrex (3 x 8mg/24 h). Fin 1963, son développement staturo-pondéral était nettement retardé, mais son état s'était amélioré comparé à ce qu'il était avant le traitement à l'hydrochlorothiazide. Depuis septembre ce traitement qui avait été interrompu depuis 1 ans a été repris avec un régime sans sel ce qui permet une bonne économie d'eau.

En résumé, on note un retard surtout pondéral entre 6 et 14 mois et un effet assez spectaculaire du traitement qui permet à ces enfants traités ainsi de combler leur retard. (cf fig. 2).

2/ *Développement psychomoteur*

Obs. n° 1 : Il est décédé à l'âge de 27 mois.

Obs. n° 2 : Il avait à l'âge de 6 ans un quotient intellectuel de 67 et donnait l'impression d'un enfant retardé.

Obs. n° 3 : E.R. n'avait pas de retard psychomoteur à l'âge de 21 mois. QI = 87% à 10 ans et demi.

Obs. n° 4 : F.J.N. n'avait pas de retard psychomoteur à 5 mois. Actuellement il est âgé de 7 ans et demi (1964) et est le premier de sa classe (2me année cours primaire).

Obs. n° 5 : Elle présente à 7 ans un retard psychomoteur de 6 à 12 mois.

Obs. n° 6 : Christian D semble actuellement d'après les dernières nouvelles reçues avoir, un comportement caractériel. Il serait nerveux, méchant coléreux.

Obs. n° 7 : A.C. a 5 ans et aux dernières nouvelles elle n'a pas de retard psychomoteur.

Obs. n° 8 : N.Y. a actuellement un important retard psychomoteur. A 28 mois ses mimiques étaient pauvres. Il ne parlait pas encore, ne superposait plus les cubes, mais on doit tenir compte de la microcéphalie (PC =47). Actuellement son état s'est amélioré mais reste nettement retardé malgré l'hydrochlorothiazide.

Nous avons 4 cas de retard psychomoteur mais il faut tenir compte du fait que le traitement diététique n'a pas été idéal et que si N.Y. présente un retard sévère malgré l'hydrochlorothiazide, il présentait une microcéphalie et a néanmoins fait des progrès sous traitement. Les trois autres cas ne présentent pas de retard et sont tous les trois actuellement traités à l'hydrochlorothiazide. En outre ce traitement en ramenant la polyurie à des chiffres acceptables (environ 2 litres/24 heures) permet une scolarité normale.

Date d'apparition de la soif :

entre 7 et 10 mois	2 cas
à 12 mois	1 cas
à 18 mois	1 cas
à 20 mois 1/2 (après varicelle)	1 cas
à 2 ans 1/2 (après varicelle)	1 cas

apparition transitoire ayant nécessité un traitement continu à l'Esidrex.

Vers 6-7 ans 2 cas (incertitude quant à la date exacte).

L'âge auquel la soif s'est manifestée dans les cas de diabète insipide néphrogénique décrits dans la littérature n'est pas non plus toujours précisé à cause de l'inexactitude des informations anamnestiques. On ne peut que spéculer sur les causes du manque de soif initiale (nous avons vu précédemment une hypothèse plausible) alors que le stimulus de la soif, sécheresse de la bouche, déshydratation et hypertonie des liquides de l'organisme, ne fait certes pas défaut. C'est souvent à la suite de réhydratation intraveineuse que la soif s'est manifestée pour la première fois et simultanément les autres fonctions psychiques se sont aussi améliorées *(Gautier et Prader)*.

3/ *Etat biologique et traitement actuel*

La normalisation de l'électrolytémie n'est obtenue que lorsque l'alimentation ne contient que peu de milliosmols devant être éliminés par voie rénale (période de perfusion : régime très pauvre en sel, lait Pennac), ou lorsque l'enfant développe une soif intense. Une normalisation complète de l'hyperélectrolytémie n'est pas obtenue aussi longtemps que l'on donne une nourriture de composition à peu près normale, malgré un apport d'eau très augmenté.

A propos de leur cas *Gautier et Prader* ont essayé de préciser les conditions qui permettraient de corriger l'hyperélectrolytémie.

" La cause la plus commune d'une hyperélectrolytémie est une perte d'eau en excès de la perte des électrolytes. C'est la condition dans laquelle se trouve l'organisme dans le diabète insipide par manque de pitressine ou par résistance à la pitressine. Du fait du manque de pouvoir de concentration, l'élimination des particules en solution dans l'urine ("solute load" en anglais) exige un volume d'eau considérable. On peut d'après le diagramme de Darrow, ou

par calcul estimer le besoin rénal d'eau minimum correspondant à un "solute load" donné. Si un malade concentre spontanément son urine jusqu'à disons 1005, cela correspond à environ 160 milliosmols/l. Pendant la période de contrôle avant la surcharge de sel, le patient a éliminé en moyenne 146 milliosmols/24 heures. Il doit donc recevoir un minimum de 900-1000 cm3/24 heures pour ses besoins rénaux, plus ses besoins extra-rénaux (environ 50cm3/100 calories métabolisées = 300 - 400 cm3) ce qui correspond à un apport total de 1200-1400 cm3 qui était largement couvert avec 1900 cm3/24 heures. Lorsque ces conditions sont remplies, il semble que le malade ne doive pas perdre d'eau en excès des électrolytes, d'autant plus qu'il est capable d'atteindre un poids spécifique plus élevé que 1005, et on s'attend à une normalisation de l'hyperlélectrolytémie. Celle-ci ne se produit pas.

L'étude extrêmement précise que *Macdonald* a faite sur son malade et les expériences de *Crawford et collab.* permettent de suspecter la cause de la non-normalisation de l'hyperélectrolytémie.

En résumé, la rétention d'eau causant la suppression de l'hyperélectrolytémie est en rapport avec l'obtention d'un poids spécifique très faible, égal ou inférieur à 1001. L'alimentation par solution glucosée permet d'atteindre ces conditions même avec un volume de solution peu important (600 cm3) ceci parce que le catabolisme endogène des protides, et par là l'excrétion urinaire d'urée, est réduit à un minimum, et que l'apport d'électrolytes est nul.

Crawford et collab. ont précisé des conditions qui entrainent la rétention d'eau chez un sujet normal dont la sécrétion de pitressine est abolie par un état de surcharge d'eau. Après une surcharge d'eau initiale, la diurèse égale la quantité d'eau que l'on continue d'ingérer, jusqu'au momoment où elle faiblit parce qu'il n'y a plus assez de milliosmols disponibles pour la formation d'une urine contenant au minimum 75 milliosmols/l, qui est la dilution maximale que le rein est capable de réaliser dans ces conditions expérimentales.

Il découle de ces observations que pour obtenir une rétention d'eau en l'absence de pitressine ou lorsque le tubule rénal est résistant à la pitressine, il ne faut pas seulement que l'apport d'eau soit suffisant pour un "solute load" donné, mais il faut que l'apport d'eau soit constamment maintenu en excès de la quantité d'eau que le rein peut éliminer avec un "solute load" donné. Sitôt que l'apport d'eau diminue, la diurèse excède l'apport et un état de déshydratation survient. L'apport d'eau doit être considérable, pour excéder la diurèse : *Crawford* a dû augmenter le rythme d'apport d'eau à plus de 15 litres/24 heures/m2 pour obtenir une rétention d'eau dans un cas de diabète insipide.

Chez le malade de *Gautier et Prader,* pour une excrétion urinaire de 150 milliosmols/24 heures, il aurait fallu donner suffisamment d'eau pour que le poids spécifique s'abaisse d'après *Crawford* à 1002, d'après *Macdonald* jusqu'à 1001 et en dessous, ce qui correspond à un volume urinaire variant de 2 à 4,5 litres par 24 heures. Ces conditions n'ont pas été remplies : volume urinaire de 1250 cm3, poids spécifique de 1003-1005, ce qui explique vraisemblablement la perte de poids et l'hyperélectrolytémie.

La normalisation du Na et Cl sériques a été obtenue pendant la perfusion intraveineuse de solution de lévulose, qui favorise la production d'un "solute load" rénal très minime. Malheureusement le poids spécifique de l'urine n'a pas été mesuré pendant cette période.

En conclusion, l'hyperélectrolytémie du malade de *Gautier et Prader* a été constatée dans la plupart des cas de diabète insipide néphrogénique chez le nourrisson ; la persistance de l'hyperélectrolytémie peut s'expliquer sur la base de la lésion fonctionnelle rénale, et il n'est pas justifié de postuler en plus une perturbation des mécanismes osmorégulateurs extrarénaux. Parmi ceux-ci seul celui de la soif a été au début en défaut".

Avec l'hydrochlorothiazide l'ionogramme redevient nomal et (cf fig. 3) *(Royer, Habib et Mathieu)* ce traitement

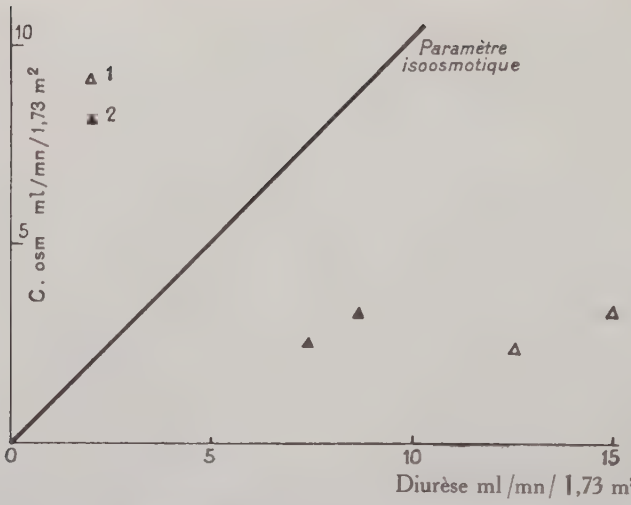


Fig 3 *Action de l'hydrochlorothiazide sur la clearance de l'eau libre dans un cas de diabète insipide néphrogénique.*

La distance entre les points et le paramètre iso-osmotique mesure la clearance de l'eau libre. 1, Avant hydroclorothiazide ; 2, après hydrochlorothiazide.

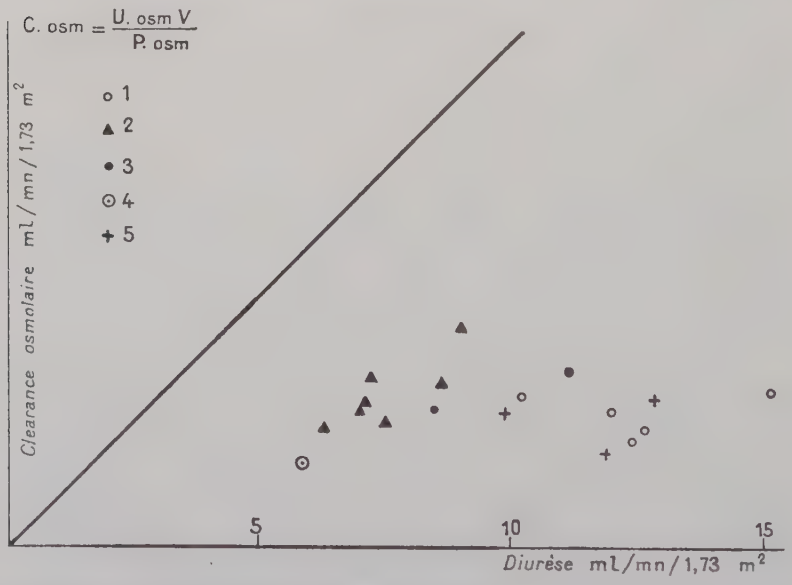


Fig 3 bis *Action de l'hydrochlorothiazide et de l'aldactone sur la clearance de l'eau libre dans un cas de diabète insipide néphrogénique.*

La distance entre les points et le paramètre iso-osmotique mesure la " clearance de l'eau libre ". 1, Spontanément ; 2, après hydrochlorothiazide ; 3, après aldactone ; 4, après aldactone + hydrochlorsthiazide ; 5, après chlorure d'ammonium.

permet un régime plus large presque normal donc assurant une ration calorique satisfaisante pour la croissance.

Nous insistons sur le fait que dès l'arrêt de ce traitement dans le cas de notre observation, le syndrome est réapparu dans toute son intensité. Il faut donc le continuer en sachant qu'il comporte certains inconvénients en particulier une déplétion potassique qu'il convient de contrebalancer par l'apport de potassium per os.

En conclusion :

De nombreux auteurs insistent sur la paternité du retard mental qu'ils attribuent à l'hyperosmolarité sévère des premiers mois de la vie. Il convient donc d'insister avec *Ellborg et Forssman* sur l'importance d'un diagnostic précoce pour traiter rapidement le syndrome biologique.

Le traitement à l'hydrochlorothiazide est dans certains cas indispensable mais même dans les autres cas où la soif est apparue spontanément et où le régime parait suffire à équilibrer ce diabète, l'hydrochlorothiazide en réduisant la polyurie et en permettant un régime presque normal présente d'incontestables avantages.

CONCLUSION

Nous rapportons ici huit observations de diabète insipide néphrogénique occulte dont deux concernent des filles.

Dans ces observations, les symptomes classiques du diabète insipide néphrogénique tels qu'ils ont été rapportés par Waring et ses collaborateurs en 1955, sont présents à l'exception du couple polyurie polydipsie.

Il faut donc se baser sur les signes biologiques qui opposent l'élevation de l'osmolarité dans le sang à la faible osmolarité urinaire.

L'absence de soif peut être expliquée par deux hypothèses qui paraissent toutes deux plausibles. L'hypersécrétion de l'hormone antidiurétique pendant la période de l'hypernatrémie et l'augmentation de l'osmolarité du liquide extracellulaire ont pu être incriminés dans le mécanisme de la suppression de la soif. Quand l'osmolarité du LEC revient à la normale du fait de la thérapeutique, la réduction synchrone de sécrétion de l'hormone ADH pourrait avoir pour conséquence l'apparition de la soif. Cette explication jointe à la relative immaturité de ces centres pourrait bien être l'explication du diabète insipide occulte .

Le traitement consiste à réduire la charge osmotique du régime et à augmenter la quantité d'eau. Un progrès réel a été fait depuis quelques années grâce à l'emploi de l'hydrochlorothiazide.

Grâce à ce traitement qui doit être poursuivi toute la vie, les conséquences fâcheuses de l'anomalie sur le développement corporel et mental peuvent être évitées et le pronostic s'en trouve nettement amélioré.

Vu et permis d'imprimer,

Lyon, le 11 Juin 1964

Vu, Le Doyen :
J.-F. CIER

Le Président de la Thèse :
Professeur JEUNE

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

CALCAGNO P.L., RUBIN M.I. - Effect of dehydration produced by water deprivation, diarrhea and vomiting on renal function in infants. *Pediatrics,* 1951, 7 : 328.

CAMELIN A., DUTEL L. et REBOUL E. - Diabète insipide néphrogénique. *J. urologie méd. et Chir.* Août-Sept. 1957, 63, n° 6, (666-670).

CENANI A. et AL Z. - Familial renal diabetes insipidus. *Kinder Heilk* 88 : 318-28. Contd, 18 juillet 1963 (GER)

DEBRE R., ROYER P. et LESTRADET H. - Les insuffisances congénitales du tubule rénal chez l'enfant. *S.H.P.*, 1955, n° 5, 235-238 (bibliogr.) *Ann. Ped.* 1956, 32 : (235-253.)

ELLBORG A. et FORSSMAN H. - Nephrogenic diabetes insipidus in children. *Acta Paed,* mai 1955, 44, n° 3, 209-218 (bibliogr. (résumé Français).

FANCONI G. - Zur differentialdiagnose des Diabetes insipidus. *Helvetica Paediatrica Acta,* Basel, 1956, II, n° 5, Nov. p. 506-538, illus. radio, tabl. graph. Bibliog. p. 538 Résumés en français, anglais, et italien. *Ann. Paed.* 1956, 187, 3, 177-181.

FANCONI G. - Contributo alla patologia del metabolismo del cloruro di sodi (il diabete insipido occulto). *Revista di clinica pediatrica,* Firenze, 1938, 36, aout (708-713.)

FINBERG L. - Pathogenesis of lésions of nervous system in hypernatremic states. I. Clinical observation of infants. *Ped.*, 1959, 23 p. 40-45.

FORSSMAN H. - Is hereditary diabetes insipidus of nephrogenic type associated withmental deficiency ? *In Acta Psychiatrica et Neurologica Scandinavia ;* Kobenhavn 1955, 30, n° 4 p. 577-587; graph. Bibliog. p. 586-587.

FRANCOIS R., GILLY R., DUC H. et HUMBERT G.- Diabète insipide néphrogénique occulte chez un nourrisson. *Pédiatrie* Lyon 1961, 16, n° 5, p. 501-505. bibliog. p. 505.

FRIIS-HANSEN B., SKADHAUGE E. et ZETTERSTROM R. - Fluid and electrolyte metabolism in nephrogenic diabetes insipidus. Two cases. *Acta paed.* 30 juin 1963, suppl. 146, 57-67 (bibliog).

GAUTIER E. et PRADER A. - Un cas de diabète insipide néphrogène chez un nourrisson avec absence initiale de soif (diabète insipide occulte). *Helvetica Pediatrica Acta,* Basel 1956, 11, n° 1, Avril p. 45-62, tabl. graph. Résumés en allemand, italien et anglais. biblio. p. 61-62.

GAUTIER E. et SIMPKISS M. - The management of nephrogenic diabetes insipidus in early life. *Acta Paediatrica,* Uppsala, 1957, 46, n° 4, July p. 354-370, table, graph. Bibliog. p. 369-370. Résumés en français, allemand, et espagnol.

GOLDBERG M. - Abnormalities in the renal excretion of water. Pdtho. physiology and differential diagnosis. *Med. Clin. N Amer* 47 : 915-33. Juillet 1963.

GREER A.M. - Suggestive incidence of primary "drinking center" in hypothalamus of rat. Proc. *Soc. experimental biological med.* 89 : 59 -1955-

KEITEL H.C., BLAKEL J. - The urine volume and solute concentration in children with pitressin-resistant diabetes insipidus given a low mineral solute milk. *Ann. J. Dis. Child.* Janv. 1957, 93, n° 1 : 84.

LAMY, ROYER P. et FREZAL J. - Maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant. Préface du Professeur Robert Debré. Paris, Masson, 1959, 260 p. illus. tabl. graph. 25 cm. Les différents types de diabète insipide. P. 158-170. Bibliog. p. 168-170.

LELONG, M., ALAGILLE D., GENTIL Cl, et CHAON P. - Diabète insipide néphrogénique occulte chez un nourrisson de 2mois. *Archives Françaises de Pédiatrie,* Paris, 1960 17, n° 2, p. 249-261, tabl. graph. biblio. p. 260-261.

LESTRADET H. - Le diabéte insipide néphrogénique idiopathique héréditaire. *Mod. Problemes Pédiatrie.* VI. Basel, S. Karger 1960 p. 376-405, tabl. graph. Bibliog. p. 402-405; Diabète insipide occulte p. 393. Bibliog. Paed. 1960, 74, 376-405.

LINNEVEH F. et JARAUSCH K.H. - Revue : le diabète insipide rénal. *Klin. Wschr,* 15 mai 1961, 39, n° 10, 501-504, 5 fig. (Bibliog).

LOEB H., WATTIEZ R. et BELLENS R. - Diabète insipide pitresso-résistant. *Helvt. Paed. Acta,* sept. 1961, 16, n° 4, 378-384, 5 fig. Bibliog.

MAC DONALD et WILLIAM B. - Congenital néphrogenic diabetes insipidus. Med. J. aust, 1953, 40 : 32-33. *Pediatrics,* Springfield 1955, 15, n° 3 march, 298-311 (Bibliog). résumé en espagnol p. 371.

MALCOLM A., HOLLIDAY M.D. - The distal néphron and disorders of its function. *J. of. Ped. 57,* n° 1, Juillet 1960, 23-24.

MEREI F.T. - Pathological changes in the central nervous system caused by hypernatremia. *Deutsch Z Nervenheilk* 181 174-82, 1960 (Ger).

O'DOHERTY N.J. et SLATER R.J. - Therapy of diabetes insipidus with chlorothiazide. *Am. J. Dis. Child.* 1960, 100, 719.

PREM G., SIMON H., BARTA L. - Occult forms of diabetes insipidus. *Gyerme kgyogyaszat,* 12, 77-80 mars 1961.

PRETRE Gilbert. - Le diabète insipide néphrogénique. Etude clinique et génétique. *Thèse* Lyon, juillet 1957.

ROYER P., HABIB R., MATHIEU H. - Problèmes actuels de néphrologie infantile. *Editions médicales* Flammarion 1963.
- p. 127 : le diabète insipide pitresso-résistant héréditaire.
- p. 393 : le traitement du diabète insipide occulte.

ROYER P. et PRADER A. - Les insuffisances congénitales du tubule rénal chez l'enfant. (1 vol. Paris, 1957, *Expansion Scient. Franç. Ed.).*

SCHOTLAND M.G., GRUMBACH M.M. et STRAUSS J. - The effects of chlorothiazides in nephrogenic diabetes insipidus. *Pediatrics,* May 1963, 31, n° 5, 741-753 (Bibliog.)

STEVENSON J.A.F., WELT L.G. and ORLOFF J. - Abnormalities of water and electrolyte metabolism in rats with hypothalamic lésions. *Amer. J. Physiol.* 161 : 35 (1950.)

TODD L.E., GARCIA ANTILLON L., GORDILLO PANIAGUA (C°). - Modifications produced by thiazides and spirolactone in the diuresis of nephrogenic diabetes insipidus. *Bul. med. hosp. infant.* Mex. 19, 555-563, sept-Oct 62

WARING A.J., KAJDI L. and TAPPAN V. - A congenital defect of water metabolism. *Amer. J. Dis. Child.* 1945, 69, 323-324.

WATTIEZ R., LOEB H., BELLENS R. et VAN GEFFEL R. - Diabète insipide pitresso-résistant. *Helvet. Paed. Acta,* déc. 1957, 12, n° 6, 643-662 (Bibliog.).

WEBER J.W. et GAUTIER E. - Pitressin resistenter diabetes insipidus. Therapie mit salidiuretica. *Helvet. Paed. Acta* déc. 1961, n° 5-6, 565-585, Bibliogr.

WENZL J.E., STICKLER G.B., SCHOLZ D.A. et RANDALL R.V. - Clinics on endocrine and metabolic diseases. 6. Nephrogenic diabetes insipidus : report on two patients treated with chlorothiazide. *Proc. Staff. Mayo Clin.* II oct. 1961. 36, n° 21, 543-549. Bibliogr.

WOLFE Ava J. et WEIL Wm B. Jr. - Department of Pediatrics Western Réserve University school of medecine. Cleveland, Ohio, *Abstracts, Society for Pediatric Research, J. of Pediatric,* Vol. 63, n° 4 part. 2 Octobre 1963, p. 763-766.

ZAFICEK M. et VOLEJNIK J. - Diabetes insipidus renalis. *Ceskoslov. Ped.,* 1958, 13, 9 : 827-831.

TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION 11

CHAPITRE I 13

Le diabète insipide néphrogénique du nourrisson. Définition clinique et biologique.

GENETIQUE 15

CHAPITRE II 17

OBSERVATION N° 1 19

OBSERVATION N° 2 25

OBSERVATION N° 3 26

OBSERVATION N° 4 34

OBSERVATION N° 5 38

OBSERVATION N° 6 39

OBSERVATION N° 7 45

OBSERVATION N° 8 64

CHAPITRE III 67

Le diabète insipide néphrogénique occulte du nourrisson ....

CONCLUSION 97

BIBLIOGRAPHIE 99